Microglia: Structure, Function, and Role in the CNS

Amir Mohammad Behzad Basirat[1, 2], Zahra Behzad Basirat[1, 2], Fatemeh Rezaei Kia[2], Safieh Ebrahimi[1, 3*], Ali Gorji[1, 4]

[1]Shafa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3]Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]Epilepsy Research Center, Department of Neurosurgery, Westfälische Wilhelms-Universitat Münster, Münster, Germany

Article Info:

Received: **1 Mar 2025** ***Revised:*** **20 May 2025** ***Accepted*****: 31 May 2025**

ABSTRACT

Introduction: The proper development and function of the central nervous system (CNS) depends fundamentally on the activity of parenchymal sentinels called microglia. Microglia currently have the greatest ability and capability compared to other cells in the CNS, with the capacity to adapt morphologically and functionally to their changing environment. Even at rest, microglia cells are highly dynamic and constantly survey the condition in the CNS. Following injury, these cells rapidly change morphology and migrate towards the site of injury. Any injury to the CNS is accompanied by the release of mediators that serve as signals for the activation or chemotaxis of microglia. They can communicate with neurons, astrocytes, and other cells of the immune system through a large number of signaling pathways. Microglia are critical contributors to the homeostasis of the CNS and dysregulation of these cells contributes to the pathophysiology of neurodegenerative diseases. ***Conclusion:*** microglia are crucial to maintaining CNS homeostasis through their dynamic rapid response to insults. Their ability to interact with various cell types and adapt to environmental changes points to their important role in CNS pathologies, including brain tumors, and neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and Amyotrophic lateral sclerosis.

Keywords:

1. Neuroinflammatory Diseases
2. Cytokines
3. Immunity, Innate
4. Phagocytosis

***Corresponding Author:** Safieh Ebrahimi

Email: *EbrahimiS961@mums.ac.ir*

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

میکروگلیا: ساختار، عملکرد و نقش در سیستم عصبی مرکزی

امیرمحمد بهزاد بصیرت[۲،۱]، زهرا بهزاد بصیرت[۲،۱]، فاطمه رضایی کیا[۲]، صفیه ابراهیمی[۳،۱]*،علی گرجی[۴،۱]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۲]گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴]مرکز تحقیقات صرع، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۱ اسفند ۱۴۰۳ اصلاحیه: ۳۰ اردیبهشت ۱۴۰۴ پذیرش: ۱۰ خرداد ۱۴۰۴

چـــــکیده

مقدمـــه: رشـد و عملکـرد صحیـح سیسـتم عصـبی مرکـزی (CNS) بـه طـور اسـاسی بـه فعالیـت سـلول‌های پایشـگر پارانشیـمی بـه نـام میکروگلیـا وابسـته اسـت. میکروگلیـا در مقایسـه بـا سـایر سـلول‌های CNS، بیشـترین توانـایی و انعطاف‌پذیـری را داشـته و قـادر اسـت از نظـر ریخت‌شـناسی و عملکـردی بـا تغییـرات محیطی سـازگار شـود. حـتی در حالـت اسـتراحت، میکروگلیا به‌شـدت پویـا بوده و به‌طـور مـداوم شـرایط CNS را زیـر نظـر دارد. پـس از آسیـب، ایـن سـلول‌ها بـه سـرعت تغییـر شـکل داده و بـه سـمت محـل آسیـب مهاجـرت می‌کننـد. هرگونـه آسـیب بـه CNS بـا آزاد شـدن واسـطه‌هایی همـراه اسـت کـه بـه عنـوان سیگنال‌هـایی بـرای فعال‌سـازی یـا حرکـت شیمی‌گـرایی میکروگلیـا عمـل می‌کننـد. میکروگلیـا می‌توانـد از طریـق تعـداد زیـادی از مسیرهـای سیگنالینـگ بـا نورون‌هـا، آسـتروسیت‌ها و سـایر سـلول‌های سیسـتم ایمـنی ارتبـاط برقـرار کنـد. ایـن سـلول‌ها نقـش حیـاتی در هومئوسـتاز CNS داشـته و اخـتلال در عملکـرد آنهـا در پاتوفیزیولـوژی بیماری‌هـای تخریب‌کننـده عصـبی نقـش دارد. **نتیجه‌گیـری:** میکروگلیـا بـه دلیـل پاسـخ سـریع و پویـا بـه آسیب‌هـا، بـرای حفـظ هومئوسـتاز CNS ضـروری اسـت. توانـایی آنهـا در تعامـل بـا انـواع سـلول‌ها و سـازگاری بـا تغییـرات محیـطی، نشـان‌دهنده نقـش مهـم آنهـا در پاتولوژی‌هـای CNS از جمله تومورهـای مغـزی و بیماری‌های تخریب‌کننـده عصـبی ماننـد پارکینسـون، آلزایمـر و اسـکلروز جانـبی آمیوتروفیـک (ALS) اسـت.

واژه‌های کلیدی:
۱- بیماریهای التهاب عصبی
۲- سیتوکین‌ها
۳- پاسخ ایمنی ذاتی
۴- فاگوسیتوز

***نویسنده مسئول:** صفیه ابراهیمی

پست الکترونیک: *EbrahimiS961@mums.ac.ir*

Uncorrected Proof
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

مقدمه

سد خونی مغزی (BBB) یک تنظیم کننده حیاتی در حفظ هومئوستاز ، محافظت در برابر مواد سمی، انتقال مواد غذایی و پاکسازی متابولیت های مغز در سیستم عصبی مرکزی می باشد (۱). بنابراین حفظ عملکرد و یکپارچگی سد خونی مغزی برای سیستم عصبی مرکزی حائز اهمیت است (۲). عامل بیماری‌زا توسط گیرنده‌های سطحی میکروگلیا شناسایی شده و موجب فعال شدن این سلول‌های ایمنی می شود (۳). با توجه به نواحی متفاوت مغز جمعیت میکروگلیا متفاوت است اما به طور کلی میکروگلیاها حدود ۱۰ الی ۱۵ درصد از جمعیت کل سلول‌های مغز را تشکیل داده و دائما سیستم عصبی مرکزی را بررسی می کنند (۴، ۵). میکروگلیاها را می‌توان به فنوتیپ‌های التهابی (M1) و فنوتیپ ضد التهابی (M2) تقسیم کرد (۶) حفظ تعادل بین فنوتیپ‌های میکروگلیا برای حفظ یکپارچگی و ترمیم سدخونی- مغزی و هومئوستاز مغز بسیار مهم هستند (۷، ۸). در این مقاله مروری ما به بررسی جامعی از نقش میکروگلیا در التهاب عصبی، مهاجرت، تهاجم و متاستاز تومور مغزی و همچنین نقش آن در بیماری‌های تخریب کننده عصبی پرداخته‌ایم.

برای شناخت عملکرد سلول‌های ایمنی میکروگلیا لازم است که درک درستی از فنوتیپ‌های آن داشته باشیم که در ادامه به توضیح این مسئله می‌پردازیم.

فنوتیپ میکروگلیا

فنوتیپ M1

میکروگلیاها به دو فنوتیپ M1 (التهابی) و فنوتیپ M2 (ضد االتهابی) طبقه‌بندی می‌شوند (۹). فعال‌سازی فنوتیپ M1 میکروگلیا که با فعال کردن هم‌زمان مسیرهای سیگنالینگ TLR[1] و IFN-gamma[2] اتفاق می‌افتد، باعث ایجاد حالت پیش التهابی و نوروتوکسیک می‌شود (۱۰). میکروگلیای M1 باعث تولید سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی مانند TNF-α[3] ، IL-6[4] ، IL-1β،12-IL و سایتوکین CCL2 می‌شود (۱۱). میکروگلیا با فنوتیپ M1 باعث بیان NADPH[5] می‌شود؛ که منجر به تولید سوپر اکسید، گونه‌های اکسیژن فعال و نیتریک اکسیداز القایی شده و آرژینین را به اکسید نیتریک تبدیل می‌کند (۱۲). فنوتیپ M1 را می‌توان با نشانگرهای سطح سلولی مانند CD32،CD16 و CD86 شناسایی کرد (۱۳). پس از شناسایی عامل بیماری زا ، میکروگلیاها از حالت استراحت به حالت آمبوئیدی تبدیل شده و به سمت محل آسیب یا عامل بیماری زا مهاجرت می‌کنند و باعث سرکوب عامل بیماری‌زا می‌شود (۱۴).

فنوتیپ M2

فعال‌سازی میکروگلیا با فنوتیپ M2 به واسطه IL-4، IL-13 وIL-10 موجب آزاد سازی آبرینورین در ناحیه التهابی پروتئین شبه کیتیناز و سایتوکین‌های ضد التهابی، مانند TGF-β، IL-1 و IL-4 می شود و از این طریق پاسخ های التهابی را سرکوب و ترمیم، بازسازی را تقویت می‌کنند (۱۵، ۱۶). میکروگلیای M2 فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد شبه انسولین-I، فاکتور رشد فیبروبلاست،CSF1 و همچنین فاکتورهای نوروتروفیک مانند فاکتور رشد عصبی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، نوروتروفین‌ها و فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال را ترشح می‌کنند. عوامل نوروتروفیک خانواده‌ای از گیرنده‌های تیروزین کیناز معروف به گیرنده‌های Trk[6] را درگیر می‌کنند که استحکام و انعطاف سیناپسی را تنظیم می‌کنند. میکروگلیای M2 همچنین فاکتور پروگرانولین را آزاد می‌کند. به طور کلی، میکروگلیای M2 را می توان با CD206 و Arg1[7] ، در میان دیگر نشانگرها شناسایی کرد (۱۳). در مدل‌های تخریب کننده عصبی، میکروگلیا هر دو فاکتور نوروتوکسیک و محافظت کننده عصبی را بیان می‌کند (۱۷).

میکروگلیا و جنسیت

میکروگلیا برای رشد مغز و تمایز جنسی ضروری است، که در یک دوره حساس بلوغ رخ می‌دهد و منجر به تفاوت‌های جنسی مادام العمر در مغز و رفتار می‌شود (۱۸، ۱۹). میکروگلیا فنوتیپ‌های متمایزی را بین جنسیت نر و ماده در چندین ناحیه مغز در طول بلوغ نشان می‌دهد و عملکردهای مختلفی را برای هماهنگ کردن توسعه مدارهای جنسی خاص انجام می‌دهد. مطالعات روی موش‌های C57Bl/6 از سن ۳ روز تا ۱۲ ماهگی نشان داده است که میکروگلیا پروفایل های بیان ژن منحصر به فردی را در طول رشد نشان می‌دهد که به طور قابل توجهی متفاوت از بزرگسالان است. میکروگلیاهای بالغ (۴-۲ ماهگی) بیان کمی از سیتوکین‌های پیش التهابی دارند که تا ۱۲ ماه افزایش می‌یابد (۲۰). قابل ذکر است، در هیپوکامپ و قشر در حال رشد نر، بیان بیشتری از لیگاندهای کموکاین التهابی CCL20 و CCL4 در مقایسه با زنان وجود دارد. به طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهد که میکروگلیا ممکن است در طول انتوژن دچار تغییرات فنوتیپی شود و تعادل بین حالت‌های التهابی و ترمیمی را در مغزهای سالم حفظ کند (۲۱).

---

[1] Toll-like Receptors
[2] Interferon-gamma
[3] Tumor necrosis factor alpha
[4] Interleukin
[5] Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen oxidase
[6] Tropomycin receptor kinase
[7] Arginase 1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

میکروگلیا و پیری

افزایش سن به طرق مختلف بر میکروگلیا تأثیر می‌گذارد. افزایش سن با کاهش بیان فاکتورهای تولید شده از فنوتیپ M1 میکروگلیا همراه است، درحالی‌که بیان فاکتورهای ترمیم کننده از فنوتیپ M2 میکروگلیا و ژن‌های دخیل در محافظت عصبی افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد میکروگلیاهای پیر به سمت فنوتیپ محافظت‌کننده عصبی تغییر پیدا می‌کنند (۲۲). فراوانی نسبی میکروگلیا با افزایش سن افزایش می‌یابد، درحالی‌که تعداد سلول‌ها و نورون‌های دیگر گلیال کاهش می‌یابد که نشان دهنده توانایی میکروگلیا برای باقی ماندن در طول زندگی از طریق تقسیم آهسته و مدام است (۲۴، ۲۳). بااین‌حال، میکروگلیاهای پیر علائم دیستروفی، از جمله کاهش انشعاب و زوائد کوتاه، پیچ وخم دار و متورم را نشان می‌دهند (۲۵). با افزایش سن توانایی میکروگلیا برای بررسی دقیق مغز و پاسخ به آسیب؛کاهش می‌یابد (۲۶). افزایش تکه‌تکه‌شدن میلین با افزایش سن منجر به تشکیل لیزوزومهای غیرمحلول و لیپوفوسسین مانند در میکروگلیا می شود و زمینه‌سازتسریع در روند پیری و اختلال در عملکرد میکروگلیا می‌شود (۲۷).

مورفولوژی میکروگلیا

میکروگلیاها از نظر مورفولوژیکی سلول‌های ناهمگن هستند که تقریباً ۲۰ درصد از کل سلول‌های مغز را تشکیل می‌دهند (۲۸). در شرایط فیزیولوژیک، میکروگلیاها یک فنوتیپ خاص عصبی را با شرایط موجود در سیستم عصبی مرکزی به خود می‌گیرند و یک فنوتیپ نظارتی را با بازوهای ظریفی که به ریز محیط اطراف گسترش پیدا می‌کنند حفظ می‌کنند که به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا نظارت دائمی بر پارانشیم مغز داشته باشند و به‌عنوان یک حسگر و فاکتور زیستی عمل کنند (۲۹). هنگامی که میکروگلیاها تغییری در محیط اطراف خود احساس می‌کنند، می‌توانند به‌سرعت مورفولوژی خود را با افزایش اندازه جسم سلولی و جمع‌کردن بازوی خود به زوائد سیتوپلاسمی کوتاه‌تر و انبوه تر تغییر دهند. تصور می‌شود بسته به ماهیت و شدت سیگنال و فرایند بیولوژیکی مورد نیاز، میکروگلیاها به پیش رفتن به سمت مورفولوژی آمیبوئیدی کامل ادامه دهند (۳۱، ۳۰). این توضیحات نشان می‌دهد که میکروگلیا با از طریق انواع تغییرات مورفولوژیکی مختلف به آسیب‌ها و تهدیدها در سیستم عصبی مرکزی پاسخ می‌دهد (۳۳، ۳۲).

فاگوسیتوز میکروگلیا

فاگوسیتوز یک عملکرد حیاتی است که از طریق میکروگلیا انجام می‌شود (۳۴). میکروگلیا از طریق فاگوسیتوز با پاکسازی بقایای سلولی، پروتئین‌های غیرطبیعی و پاتوژن‌ها، سلامت عصبی را بهبود می‌بخشد، رشد ساختاری و ترمیم بافت را برای حفظ تعادل هومئوستاز تسهیل می کند (۳۷-۳۴). تشخیص سیگنال‌های فاگوسیتوز پاتولوژیک از فاگوسیتوز طبیعی دشوار است (۳۸). که این ویژگی تشخیص دهنده توسط میکروگلیا می‌تواند منجر به اثرات مفید یا مضر شود (۳۹). میکروگلیا با سیگنال‌های «مرا بخور» یا «مرا نخور» که از سلول‌های زنده دریافت می‌کنند، بسته به شناسایی «خودی» یا «غیر خودی»، فعال یا در حالت استراحت قرار می‌گیرند. میکروگلیا از طریق فاگوسیتوز مواد مضر را از مغز پاکسازی می‌کنند (۴۰). اثرات منفی فاگوسیتوز میکروگلیا می‌تواند ناشی از فاگوسیتوز نادرست باشد که می‌تواند با فاگوسیتوز بیش از حد یا کاهش فاگوسیتوز همراه باشد (۴۱). فاگوسیتوز بیش از حد موجب آسیب به سیناپس‌ها، اجسام سلول عصبی یا غلاف میلین می‌شود. در مقابل، کاهش فاگوسیتوز میکروگلیا، مانند کاهش فاگوسیتوز سیناپس‌ها یا پاکسازی سلول‌های عصبی ناسالم، ممکن است منجربه اتصال عصبی پاتولوژیک و آسیب به ساختار و عملکرد سیستم عصبی شود (۴۲). تعدادی از مراحل برای فاگوسیتوز موفقیت آمیز وجود دارد که اولین مورد به سیگنال‌های کموتاکسیک متکی است تا به میکروگلیا اجازه مهاجرت به محل مورد نظر را بدهد، سپس سیگنالی به سلول هدف ارسال می‌شود که آن را برای فاگوسیتوز قابل شناسایی می‌کند که اغلب شامل پروتئین همولوگ Ras است. هنگامی که میکروگلیا به سلول هدف لنگر میزند، سلول باید هدف را به درون خودبرده و آن را ببلعد و این فرآیندی است که اغلب پروتئین‌های ساختار سلولی را شامل می‌شود. پس از به درون کشیدن؛ فاگوزوم‌هایی که حاوی مواد اسیدی هستند، برای تخریب سلول هدف با آنزیم لیزوزوم ترکیب می‌شوند. فسفاتیدیل سرین رایج‌ترین سیگنال «مرا بخور»متصل غشایی در سیستم عصبی است. قرار گرفتن در معرض فسفاتیدیل سرین، نورون را برای بلعیدن انتخابی مشخص می‌کند (۴۳). پروتئین‌های پلی سیالیله روی نورون‌ها همچنین با اتصال به گیرنده‌های میکروگلیا و با فعال کردن لکتین‌های شبه ایمونوگلوبولین متصل به اسید سیالیک، مانند SIGLEC-11 (در انسان) و

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

SIGLEC-E (در موش) فاگوسیتوز را مهار می‌کنند (۴۳). پروتئین کالرتیکولین در شبکه آندوپلاسمی قرار گرفته است. بااین‌حال، پس از مواجهه سطحی، اتصال به پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین کم چگالی (lipoprotein low-density) واقع در میکروگلیا، باعث فاگوسیتوز می‌شود (۴۴). چنین مولکول‌های اتصالی محلول به حداقل دو حوزه اتصال نیاز دارند تا به‌عنوان پیوندی بین سیگنال اتصال در غشاء و گیرنده های فاگوسیتی عمل کنند. در طول التهاب، فاکتور رشد اپیدرمی قطره چربی شیر ۸ آزاد شده از میکروگلیا یا آستروسیت‌ها می تواند به فسفاتیدیل سرین و گیرنده ویترونکتین بیان شده، متصل شود. مرتیروزین کیناز توسط سیتوکین های التهابی تنظیم می شود و به‌عنوان یک گیرنده فاگوسیتیک میکروگلیا برای واسطه‌گری فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک، نورون‌های تحت استرس و سیناپس‌ها عمل می‌کند. مرتیروزین کیناز از طریق دو مولکول اتصالی محلول، Gas6[9] و پروتئین S، با فسفاتیدیل سرین واکنش می‌دهند. برای این مولکول‌ها، بقایای N ترمینال ۱۱ γ-کربوکسی گلوتامیک اسیدآنها می‌توانند به فسفاتیدیل سرین متصل شود (۴۵). انکسین A1 به مقدار کم در میکروگلیای مغز افراد مسن سالم بیان می‌شود. همچنین سطح بیان آن در بیماری آلزایمر بالا است و هنگامی که از میکروگلیا آزاد می‌شود، می‌تواند به فسفاتیدیل سرین عصبی متصل شده و گیرنده پپتیدی فرمیل میکروگلیا ۲[10] را فعال کند (۴۶). با استفاده از روشهای آزمایشگاهی، دو نقش متمایز برای انکسین A1 شناسایی شده است. اولی برای کنترل فاگوسیتوز غیر التهابی نورون های آپوپتوتیک و دومی برای افزایش فعالسازی میکروگلیای التهابی است (۴۶، ۸). آدنوزین تری فسفات و سایر نوکلئوتیدهای پورین و پیریمیدین پس از آسیب سلولی آزاد می‌شوند به‌عنوان لیگاند، آنها گیرنده‌های پورینرژیک متصل به غشاء را برای تنظیم چندین فرآیند فیزیولوژیکی فعال می‌کنند (۴۸، ۴۷). این فرآیندها شامل جذب سلول‌های ایمنی، التهاب و انتقال عصبی است (۵۰، ۴۹). اختلال در مسیرهای پورینرژیک در پاسخ‌های التهابی عصبی و تخریب عصبی نقش دارد (۵۱). آزادسازی آدنوزین‌تری فسفات فعالیت‌های کموتاکتیک و کموکینتیک میکروگلیا را از طریق تحریک گیرنده پیریمیدینرژیک P2Y4 را فعال می‌کند. هر دو گیرنده P2X4 دریچه‌دارATP و گیرنده P2Y6 فعال شده با UDP در میکروگلیای فعال به دنبال آسیب عصبی تنظیم مثبت می‌شوند. P2Y6R ورود کلسیم به واسطه P2X4R را کاهش می‌دهد و از اتساع کانال‌های P2X4R نسبت به یک منفذ با رسانایی زیاد جلوگیری می‌کند (۵۲). پس از فعال شدن گیرنده P2Y6، فسفولیپاز C فعال می‌شود و اینوزیتول ۱،۴،۵-تری فسفات سنتز می‌شود که منجر به انتشار یون کلسیم Ca^{2+} شده؛ سپس باعث فعال شدن عملکرد فاگوسیتوز در میکروگلیا می‌شود. تحریک گیرنده P2Y6 ناشی از UDP می‌تواند از مهاجرت میکروگلیا وابسته به ATP جلوگیری کند، که به احتمال زیاد با تغییر فنوتیپ مهاجرتی آن به فنوتیپ فاگوسیتی خواهد بود (۵۳). ATP که روی P2X7Rs اثر می‌کند، توانایی فاگوسیتی را کاهش می‌دهد و باعث فعال‌سازی و تکثیر میکروگلیا می‌شود (۵۵، ۵۴). مطالعات نشان داده است که گیرنده یونوتروپیک P2X7 دریچه‌دار ATP به‌عنوان یک کانال کاتیونی کوچک عمل می‌کند و می‌تواند باعث نفوذپذیری غشای پلاسمایی شود (۵۶).

مهاجرت میکروگلیا

تحت محرک‌های آسیب زا، میکروگلیای فعال شده با استفاده از گرادیان شیمی- جذب، مهاجرت جهت‌داری را به سمت محل آسیب نشان می‌دهد. تحرک سلول‌های میکروگلیا توسط سیگنال‌های داخل سلولی از طریق آبشارهای سیگنالینگ مختلف از جمله گیرنده‌ها و کینازها تنظیم می‌شود (۵۷). که در ذیل به برخی از این سیگنالینگ‌ها اشاره خواهیم کرد

فسفوئینوزیتول-۳-کیناز (PI3K)

فعال سازی مسیر PI3K و بعد از آن فعال شدن AKT نقش بسیار مهمی در فعال سازی میکروگلیا بعد از شناسایی عامل بیماری‌زا مانند LPS دارد (۵۸). برای درک و پاسخ به گرادیان غلظت، اختلاف سیگنالینگ داخلی همسو با گرادیان غلظت باید در سلول ایجاد شود و فسفوئینوزیتول-۳-کیناز (PI3K) نقش اساسی در ایجاد این اختلاف دارد. مکانیابی اختصاصی PI3K در غشای لبه مقدم پس از قرار گرفتن در معرض گرادیان جذب شیمیایی از نظر مکانی تولید فسفاتیدیل ۳،۴،۵-تری فسفات را محدود می‌کند، که باعث پلیمریزاسیون F-اکتین پیشاپیش سلول‌های درحال مهاجرت می‌شود (۶۰، ۵۹). Rac و F-actin مکان PI3K را به غشای سلولی، جایی که Ras می‌تواند از نظر محلی PI3K را فعال کند و پیام‌رسان دوم PI (3,4,5) P3 را آزاد کند، پلیمریزاسیون F-اکتین را افزایش می‌دهد (۶۱). مکانیابی فضایی دوطرفه اختصاصی PI3K و PTEN فسفاتاز، مکانیزمی را برای تنظیم دقیق مکانیابی غشایی PI (3,4,5)P3 فراهم می‌کند و یک گرادیان

[8] Milk fat globule epidermal growth factor VIII (MFG-E8)
[9] Gas6
[10] Microglial formyl peptide receptor 2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

سیگنالینگ درون سلولی شدیدی را ایجاد می‌کند (۶۲) فعال‌سازی مسیر PI3K از طریق گیرنده‌های یونوتروپیک P2X نیز برای کموتاکسی میکروگلیا در پاسخ به جذب شیمیایی ATP مورد ظنیاز است و همچنین مطالعات نشان‌داده‌شده است که آنتاگونیست‌های P2X4R به طور قابل‌توجهی فعال‌سازی PI3K و کموتاکسی میکروگلیا را مهار می‌کنند (۶۳). تحریک ADP همچنین باعث فعال‌سازی PI3K و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز B در میکروگلیا از طریق گیرنده متابوتروپیک P2Y12 می‌شود، مطالعات نشان داده که فسفوریلاسیون Akt توسط یک آنتاگونیست P2Y12R مهار می‌شود (۶۵، ۶۴) ترشح MMPs[11] که ماتریکس خارج سلولی را تخریب می‌کنند یکی از مشخصه‌های فعال‌شدن میکروگلیا است و نقش مهمی در مهاجرت سلولی ایفا می‌کند. در مطالعات نشان‌داده‌شده است القای بیان MMP که توسط آبشار سیگنالینگ PI3K-Akt، زمانی که میکروگلیا توسط عواملی مانند آمیلوئید-β یا LPS تحریک می‌شود، تنظیم می‌شود (۶۶). بنابراین، آبشار سیگنالینگ PI3K به‌عنوان یک جزء ضروری برای تنظیم قطبیت سلولی و کموتاکسی در نظر گرفته می‌شود.

فسفولیپاز A2 (PLA2)

شواهد اخیر همچنین نشان می‌دهد که مسیرهای دیگری در مسیر سیگنالینگ PI3K عمل می‌کنند. نشان داده شده است که ازدست‌دادن فسفولیپاز A2 مستقل از کلسیم باعث می‌شود کموتاکسی نسبت به کاهش فعالیت PI3K حساس‌تر شود (۶۷). نقایص کموتاکسی قوی تنها زمانی مشاهده می‌شود که PI3K و iPLA2 هر دو مختل شوند. به همین ترتیب، مهار دارویی هر دو PI3K یا PLA2 برای جلوگیری از کموتاکسی در شیب‌های گرادیان cAMP موردنیاز است که نشان می‌دهد PI3K و iPLA2 دو واسطه مهم برای کموتاکسی میکروگلیا هستند (۶۸) مطالعات اخیر نشان داد که کاهش بیان iPLA2β یا cPLA2 منجر به نقص کموتاکسی قابل‌توجه مونوسیت‌ها نسبت به پروتئین جذب شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1) می‌شود که عمدتاً به دلیل کاهش سرعت است (۶۹). همچنین به نظر می رسد iPLA2 جهت تنظیم و پلیمریزاسیون اکتین را در طول کموتاکسی مونوسیت‌ها تنظیم می‌کند (۷۰). اخیراً، مطالعه‌ای در مورد نقش iPLA2 در تنظیم کموتاکسی میکروگلیا نشان داد که iPLA2 فعالیت PI3Kα را از طریق فعال‌سازی کینازهای خانواده Src تنظیم می‌کند (۶۵). مهار iPLA2 با یک مهار کننده بسیار انتخابی، برومونول لاکتون[12]، منجر به کاهش قابل توجهی در فعال سازی سیگنالینگ PI3K-Akt می‌شود که به فعالیت Src نیاز دارد. همچنین نشان داده شده است که فعالیت iPLA2 به طور خاص برای انتقال c-Src به غشای پلاسمایی مورد نیاز است. شواهد بیشتر برای نقش مهم iPLA2 در تنظیم کموتاکسی میکروگلیا نشان می‌دهد که بازیافت وزیکول‌های اینتگرین α۶ بلعیده شده و تحویل آنها به چسبندگی موضعی نیز به فعالیت iPLA2 در طول کموتاکسی میکروگلیا نیاز دارد (۷۱).

پروتئین کیناز A (PKA)

نقش PKA در فعال‌سازی و تنظیم کموتاکسی میکروگلیا پیشنهاد شده است؛ زیرا افزایش mRNA ژن TNFα ناشی از تحریک LPS به طور قابل‌توجهی توسط پپتید روده‌ای وازواکتیو نوروپپتیدی و پلی‌پپتید فعال‌کننده آدنیلیل سیکلاز هیپوفیز مرتبط با پپتید کاهش می‌یابد (۷۲). فعالیت پپتید روده‌ای وازواکتیو با افزایش cAMP داخل سلولی و فعال‌سازی PKA انجام می‌شود، زیرا فورسکولین این عمل را تقلید می‌کند و مهارکننده PKA، مهار ناشی از نوروپپتید را معکوس می‌کند. عوامل افزایش‌دهنده cAMP مانند فورسکولین یا دی بوتیریل cAMP باعث می‌شود از ریزش غشا و کموتاکسی ناشی از ADP[13] جلوگیری کنند که نشان می‌دهد افزایش cAMP داخل سلولی و فعال‌سازی PKA ممکن است تأثیر منفی بر مهاجرت سلولی ناشی از ADP داشته باشد (۷۳). فعال‌شدن P2Y12R توسط تحریک ADP باعث افزایش غلظت cAMP داخل سلولی از طریق فعال‌شدن آدنیلیل سیکلاز توسط Gβγ آزاد شده از زیرواحد Gαi می‌شود، این منجر به فعال‌شدن PKA و فسفوریلاسیون طولانی‌مدت در Ser153 فسفوپروتئین تحریک شده با گشادکننده عروق (VASP) توسط PKA می‌شود که باعث اختلال در تشکیل چسبندگی موضعی و ایجاد نوسانات و در نتیجه نقص کموتاکسی می‌شود. ارتباط VASP با چسبندگی‌های موضعی و مناطقی از فعالیت غشای دینامیک نشان می‌دهد که VASP نقشی محوری در مونتاژ رشته اکتین و تحرک سلول ایفا می‌کند. تنظیم فسفوریلاسیون و دفسفوریلاسیون بر روی VASP ممکن است برای تشکیل ناهمواری غشاء و رشد دوام چسبندگی در طول بیرون زدگی و تو رفتگی غشا مورد نیاز باشد، که تأثیر مستقیمی بر توانایی سلول برای کموتاکسی دارد (۷۳). گزارش شده که تحریک ADP از طریق P2Y12R باعث جابه جایی اینتگرین β۱ و α۶ به نواحی ناهموار غشایی می‌شود (۶۴). با افزایش cAMP درون سلولی، توزیع مجدد β۱ از بین می‌رود که نشان می‌دهد PKA تنظیم کننده منفی جابجایی اینتگرین β۱ است و در نتیجه تأثیر قابل توجهی بر کموتاکسی میکروگلیا دارد (۷۴).

[11] Matrix metalloproteinases
[12] Bromoenol lactone
[13] Adenosine diphosphate

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

½ ERK

کینازهای خارج سلولی تنظیم شده با سیگنال ERKs یا MAP۴۱ کینازهای کلاسیک، نقش مهمی در مسیرهای سیگنالینگ ایفا می‌کنند که فعال سازی و کموتاکسی میکروگلیا را تنظیم می‌کنند. افزایش فسفوریلاسیون ERK و p38 MAPK در پاسخ به LPS گزارش شده است و افزایش فعالیت ERK1/2 منجر به افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود (۷۵). تحریک میکروگلیا با فاکتور ۱ مشتق از سلول استرومایی (SDF-1)[15] از طریق گیرنده کموکاین CXC 4[16] باعث فعال شدن میکروگلیا و تولید IL-6 از طریق مسیرهای سیگنالینگ PI3K و ERK می‌شود (۷۶). فعال‌شدن ERK1/2 باعث افزایش فسفوریلاسیون سرین ۸۳ پاکسیلین (یک جزء اصلی چسبندگی کانونی) که برای جداسازی چسبندگی لازم است، می‌شود (۷۷). بنابراین، تغییر در فعالیت ERK1/2 تأثیر مستقیمی بر کموتاکسی از طریق تنظیم دینامیک چسبندگی موضعی دارد (۵۷).

کینازهای خانواده Src

کینازهای خانواده Src تیروزین کینازهای فاقد گیرنده هستند و افزایش فعالیت Src با پیشرفت سرطان و بسیاری از فعالیت‌های سلولی دیگر از جمله کموتاکسی مرتبط می‌باشد. علاوه بر این CD36 روی سطح سلول میکروگلیا در پاسخ ایمنی ذاتی و کموتاکسی میکروگلیا به آمیلوئید بتا نقش دارد (۷۸). اتصال آمیلوئید بتا به CD36، Fyn را فعال می‌کند، یک کیناز خانواده Src که پروتئین داربست p130 Cas[17] را فسفریله می‌کند، سپس p130Cas به‌عنوان داربستی برای جذب تیروزین کیناز ۲ غنی از پرولین (Pyk2) و پاکسیلین عمل می‌کند و مونتاژ این مجموعه برای مهاجرت میکروگلیا ضروری است. جابجایی کمپلکس p130Cas به ناهمواری‌های غشایی و لبه مقدم نیز با پلیمریزاسیون F-اکتین همراه است، که نشان می‌دهد سیگنالینگ CD36 ناشی از آمیلوئید بتا ممکن است پلیمریزاسیون F-اکتین و مهاجرت سلولی را نیز تنظیم کند. فعالیت c-Src با تحریک ADP از طریق P2Y12R افزایش می‌یابد و فعالیت c-Src افزایش یافته برای فعال سازی PI3K با تحریک ADP مورد نیاز است (۶۵). مطالعات نشان داده است که c-Src برای فسفریلاسیون پاکسیلین در Tyr31 مورد نیاز است، که برای مونتاژ چسبندگی موضعی و کموتاکسی میکروگلیا ضروری است (۷۷).

جدول ۱- خلاصه‌ای از مسیرهای مهم و کلیدی که در مهاجرت میکروگلیا نقش دارد.

ژن‌های کلیدی	مکانیسم	نتایج	منابع
PI3K	iPLA2 و PI3K	۱- واسطه قوی برای کموتاکسی هستند. ۲- نقش اساسی در قطبیت سیگنالینگ دارند.	(۶۷)
PLA2	iPLA2	تنظیم و پلیمریزاسیون اکتین در طول کموتاکسی مونوسیت ها	(۷۰)
	کاهش بیان iPLA2β یا cPLA2	منجر به نقص کموتاکسی قابل توجهی مونوسیت‌ها نسبت به مونوسیت پروتئین-۱ جذب شیمیایی (MCP-1) می‌شود که عمدتاً به دلیل کاهش سرعت است.	(۶۸)
PKA	افزایشcAMP با عواملی مانند فورسکولین یا دی بوتیریل cAMP	از ریزش غشا و کموتاکسی ناشی از ADP جلوگیری می‌کنند که نشان می‌دهد افزایش cAMP داخل سلولی و فعال‌سازی PKA ممکن است تأثیر منفی بر مهاجرت سلولی ناشی از ADP داشته باشد.	(۷۳)
	فعال‌شدن P2Y12R با تحریکADP	۱- گشادکننده عروق VASP ۲- باعث اختلال در تشکیل چسبندگی ۳- ایجاد نوسانات و نقص کموتاکسی	(۷۳)
ERK 1/2	افزایش فسفوریلاسیون ERK و p38 MAPK	۱- منجر به افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود. ۲- فعال‌سازی میکروگلیا و کموتاکسی را تنظیم می‌کنند.	(۷۵)
	SDF-1 با واسطه CXCR4	۱- باعث فعال شدن میکروگلیا شده ۲- موجب افزایش تولید IL-6 از طریق مسیرهای سیگنالینگ PI3K و ERK می‌شود.	(۷۶)
	۱.فعال‌شدن ERK1/2 با افزایش فسفوریلاسیون سرین ۸۳ پاکسیلین. ۲.تغییر در فعالیتERK1/2	۱- تأثیر قابل‌توجهی بر کموتاکسی میکروگلیا دارد. ۲- تأثیر مستقیمی بر کموتاکسی از طریق تنظیم دینامیک چسبندگی کانونی دارد.	(۷۷)
کینازهای خانواده Src	افزایش فعالیت Src	موجب پیشرفت سرطان و کموتاکسی می‌شود.	(۷۸)
	CD36 روی سطح سلول میکروگلیا	۱- در پاسخ ایمنی ذاتی و کموتاکسی میکروگلیا به آمیلوئید بتا نقش دارد. ۲- سیگنالینگ CD36 ناشی از آمیلوئید بتا ممکن است پلیمریزاسیون F-اکتین و مهاجرت سلولی را نیز تنظیم کند.	(۵۶)
	فسفریلاسیون پاکسیلین در Tyr31	برای کموتاکسی میکروگلیا و مونتاژ چسبندگی موضعی ضروری است.	(۵۶)

[14] Mitogen-activated protein kinase
[15] Stromal-derived factor 1
[16] C-X-C Chemokine Receptor 4
[17] P130Cas is an adaptor protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]
Uncorrected Proof

میکروگلیا و تهاجم تومور مغزی

میکروگلیا اغلب هم در تومور مغزی اولیه و هم در تومور متاستاتیک مغز یافت می‌شود. میکروگلیا / ماکروفاژها ۲۰ تا ۵۰ درصد از کل سلول‌ها را در متاستازهای مغز انسان تشکیل می‌دهند (۷۹). میکروگلیاها پاسخ دهندگان اصلی به تومورهای مغزی اولیه هستند، به طوری که مهار فعالسازی میکروگلیا به طور قابل توجهی تکثیر گلیوما را کاهش می دهد. آنزیم های مشتق شده از میکروگلیا، سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد به طور مستقیم منجر به تکثیر و تهاجم تومور، سرکوب سیستم ایمنی و رگزایی در تومور اولیه مغز می‌شوند (۸۰). همزیستی[18] میکروگلیا باعث مهاجرت زودهنگام سلول های گلیوما شده و رشد تومور را چندین برابر افزایش می‌دهد. بتینگر و همکاران نشان دادند که این پدیده توسط مواد ترشح شده توسط میکروگلیا ایجاد می‌شود و منحصر به فرد است، زیرا مهاجرت سلول‌های گلیوما در بافت الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال به طور ضعیف تحریک می‌شود. علاوه بر این، واسطه‌های ترشح شده توسط سلول‌های تومور نیز می‌توانند میکروگلیا را فعال کنند که منجر به تحرک بیشتر می‌شود (۸۱). ارتباطات متقابل بین میکروگلیا و سلول‌های تومور چندین مسیر سیگنالینگ کلیدی که نقش محوری در رشد و تهاجم تومور مغز را فعال می‌کند که در ذیل به برخی از این سیگنالینگ‌ها اشاره خواهیم کرد.

سیگنال گیرنده شبه تول (TLRs)

مطالعات نشان می‌دهد که میکروگلیاها بیانگر طیف گسترده‌ای از TLR در سیستم عصبی مرکزی است و میکروگلیاهای تازه جدا شده از بافت گلیومای انسانی نیز میزان قابل توجهی از TLRs (TLR2، TLR3 و به ویژه TLR4) را بیان می‌کنند. این بیان می‌تواند با بیان CD14 در میکروگلیاهای نفوذ کننده در گلیوما همراه باشد (۸۵-۸۲). CD14 عمدتاً توسط ماکروفاژها بیان می‌شود و به‌عنوان گیرنده TLR4 در تشخیص لیپوپلی ساکاریدهای باکتریایی عمل میکند (۸۶). میکروگلیاهای بیان کننده TLR در گلیوما ، نه تنها سیتوکین‌هایی را بیان نمی‌کنند که باعث فعالیت تومورکشی باشد بلکه تهاجم سلول گلیوما را از طریق TLRs تسهیل می‌کنند (۸۲). فاکتورهای آزاد شده از گلیوما، بیان و فعالیت MT1-MMP[19] را از طریق TLR و مولکول های پایین دست آنها MyD88[20] و p38 MAPK[21] در میکروگلیا و MT1 تحریک می‌کنند. میکروگلیاهای بیان کننده MMP به نوبه خود با تخریب ماتریکس خارج سلولی باعث گسترش گلیوما می‌شود (۸۷). جالب توجه است، که مطالعات نشان داده است که TGF-β آزاد شده از میکروگلیا باعث تولید pro-MMP2 در سلول‌های گلیوما می‌شود، که متعاقباً توسط MT1-MMP ترشح شده از میکروگلیا به MMP2 فعال تبدیل می‌شود. این مدار مثبت بین سلول‌های میکروگلیا و سلول‌های تومور باعث رشد و تهاجم تومور مغزی می‌شود (۸۸). به طور مستقل، پروتئین HMGB1 یک پروتئین آلارمین آزاد شده از سلول‌های گلیومای در حال مرگ، اخیراً به‌عنوان لیگاند درون زا برای TLR2 شناسایی شده است (۸۹). کرتین و همکاران نشان دادند که HMGB1 مشتق از گلیومای در حال مرگ به‌عنوان آگونیست TLR2 عمل میکند، سیگنالینگ TLR2 درون زا را القا می‌کند و پاسخ ایمنی ضدگلیوبلاستومای مولتی فرم وابسته به سلول $CD8^+$ T را آغاز میکند. علاوه بر این، یک مطالعه آزمایشگاهی اخیر گزارش داد که میکروگلیای انسانی جدا شده از تومورهای مغزی در صورتی که با اسید پلی‌اینوزینیک-پلی سیتیدیلیک از قبل درمان شده باشند، فعالیت‌های سرکوب کننده تومور را انجام می‌دهند (۹۰، ۸۷). این مطالعات نشان می‌دهد که عملکرد حمایت از تومور میکروگلیاهای نفوذ کننده درگلیوم می‌توانند توسط فعالیت‌های سرکوب کننده تومور در صورتی که از طریق آگونیست های TLR فعال شوند، نادیده گرفته شود.

سیگنال Wnt

سیگنال WnT برای ارتباط بین میکروگلیا و سلول‌های تومور ضروری است (۹۴-۹۱). متاستاز مغزی تحریک‌کننده فعال‌سازی میکروگلیا اغلب به فعال‌سازی سیگنالینگ Wnt بستگی دارد (۹۶، ۹۵، ۹۳) و تیمار سلول‌های میکروگلیا با آنتاگونیست Wnt، تهاجم تومور ناشی از میکروگلیا را کاملاً از بین می‌برد (۹۵، ۹۳). از سوی دیگر، تیمار میکروگلیا به آگونیست Wnt باعث افزایش تولید IL- 6، IL-12، TNF-α، و MMP از طریق فعال سازی AP-1/c-Jun می‌شود (۹۸، ۹۷، ۹۳). بنابراین، فعال‌سازی سیگنالینگ Wnt در میکروگلیا، تا حدودی با تنظیم مثبت تولید سیتوکین میکروگلیا و افزایش متاستاز مغز همراه است.

ماتریکس متالوپروتئیناز

ماتریکس متالوپروتئیناز ها MMPs به‌عنوان تجزیه کننده ماتریکس خارج سلولی شناخته شده‌اند که موجب مهاجرت و تهاجم تومور می‌شود. آنالیز بیان MMPs در مدل گلیوما نشان داد که ژن‌های MMP-1,2,3,8,9,13,14 در تومور و سلول‌های میکروگلیا تنظیم می‌شوند. در میان آنها MMP2 نیز یکی از پروتئازهای اصلی موجود در گلیومای موش و انسان است (۱۰۱-۹۹). هر دو سلول میکروگلیا و تومور MMP2 تولید می‌کنند اما MMP2 ترشح شده درتومور گلیوما یک فرم پرو است، که باید توسط متالوپروتئیناز ۱ ماتریس غشایی نوع ۱ (MT1-MMP) به شکل فعال تبدیل شود تا

[18] Coexistence
[19] Membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP)
[20] Myeloid differentiation primary response 88 (MYD88)
[21] P38 mitogen-activated protein kinases

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

تحرک سلول گلیوما تسهیل شود. در مغز سالم، بیان MT1-MMP در میکروگلیا نسبتاً کم است و فقط در ماده سفید قابل تشخیص است (۱۰۲). با این حال، بیان MT1-MMP در صورت بروز تومورهای مغزی افزایش می‌یابد (۸۷). مطابق با این نتایج، ۸۰ درصد از متاستازهای مغزی ناشی از آدنوکارسینوم ریه و ۵۰ درصد آن از سرطان سینه در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی MT1-MMP مثبت بودند (۱۰۳). مطالعات نشان می دهد که MT1-MMP به ویژه در میکروگلیاهایی که در تماس نزدیک با سلول های گلیوما هستند بیان می‌شود، در حالی که سلول‌های گلیوما MT1-MMP را در تومور مغزی فقط به میزان پایین تری بیان می‌کنند (۸۷). حذف MT1-MMP در میکروگلیا توسط shRNA به طور موثر رشد گلیوما را در داخل بدن کاهش داد، که نشان می‌دهد بیان MT1-MMP در سلول‌های میکروگلیا نقش اساسی در پیشرفت گلیوما ایفا می‌کند علاوه بر این، تنظیم مثبت MMP-2 و MMP-9 باعث تخریب و انقباض پاهای انتهایی آستروسیتی می‌شود (۱۰۴)، که نفوذپذیری سد خونی- مغزی را افزایش می‌دهد و منجر به نفوذ ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های سرطانی به پارانشیم مغز می‌شود (۱۰۶، ۱۰۵). بنابراین، میکروگلیا می‌تواند به‌عنوان فعال کننده MMPs باعث تهاجم اولیه و متاستاز تومور شود.

فاکتور رگ‌زایی

برای گسترش متاستاتیک سلول‌های سرطانی، رشد شبکه عروقی به‌منظور تأمین مواد مغذی و اکسیژن به سلول‌های تومور برای افزایش رشد و تهاجم آنها مهم است. میکروگلیا در نقاط انشعاب عروقی قرار دارند و VEGF آزاد می‌کنند که سلول‌های اندوتلیال VEGFR را تحریک و هدایت می‌کند تا لوله‌های عروقی عملکردی بسازند (۱۰۷). حذف میکروگلیا با رویکرد ژنتیکی به طور قابل‌توجهی توانایی مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و انشعاب در شبکه عروقی را کاهش می‌دهد (۱۰۸). بنابراین، سلول‌های میکروگلیا فعال نقشی محوری در ساخت شبکه‌های عروقی فراوان دارند که باعث رشد تومور می‌شوند.

هیپوکسی

در شرایط هیپوکسیک، سلول‌های گلیوما، گلیکولیز را افزایش می‌دهند تا لاکتات بیشتری را به ریزمحیط تومور برسانند (۱۰۹). قرار گرفتن میکروگلیا در معرض لاکتات منجر به افزایش قابل توجهی در بیان ژن MCT1[22] می‌شود که در آن MCT1/2 عمدتاً مسئول جذب لاکتات هستند (۱۱۰). پروتئین نوترکیب، پروتئین متصل کننده فاکتور رشد شبه انسولین (IGFBP6)، که توسط سطوح لاکتات در تومورها تنظیم می‌شود، پلاریزاسیون میکروگلیا را به سمت فنوتیپ M2 تنظیم می‌کند، علاوه بر آن توانایی سلول‌های تومور را برای مهاجرت و تجمع افزایش می‌دهد (۱۱۱). با این حال، در تومورهای بدخیم، واکنش‌های آنزیمی، به نام «گلیکولیز هوازی» یا «اثر Warburg»، حتی در شرایط اکسیژن کافی که در نتیجهٔ فاکتورهای رونویسی HIF-1/2 ناشی از هیپوکسی، که به‌عنوان «هیپوکسی کاذب» شناخته می‌شود، رخ می‌دهد (۱۱۲)&. در گلیوبلاستوما به علت رگزایی غیرطبیعی تومور منجر به اضمحلال برخی از ریزرگ‌های اصلی و تشکیل نواحی Pseudopalisades هیپوکسیک می‌شود. میکروگلیا در Pseudopalisades هایپوکسیک الگوی حرکتی خاصی را در امتداد الیاف سلول‌های گلیوما و فعالیت فاگوسیتیک بالایی را در مرز نکروتیک Pseu-dopalisades نشان می‌دهد (۱۱۳). جذب میکروگلیا به جایگاه هیپوکسیک از طریق اهداف پایین دستی HIF-1α تسهیل می‌شود و تحرک آن‌ها توسط هیپوکسی محدود می‌شود و به سمت یک فنوتیپ حمایتگر تومور تغییر می‌کند. تومورهای نفوذی میکروگلیای هیپوکسیک، رگزایی تومور را با تنظیم مثبت بیان VEGF-A با واسطه HIF-1α افزایش میدهند. علاوه بر این، فاکتور مهاری مهاجرت ماکروفاژ (MIF) برای اتصال به CXCR4 در سلول‌های تومور ترشح می‌شود تا مسیر Akt را برای افزایش رگزایی فعال کند (۱۱۵، ۱۱۴). سلول‌های گلیوما که توسط CD74 تحریک می‌شوند، همچنین MIF ترشح می‌کنند و با فسفریله کردن مسیر ERK1/2 در میکروگلیا، ترشح IFN-γ خود را مهار می‌کنند و از تغییر میکروگلیا به فنوتیپ ضد تومور جلوگیری می‌کنند (۱۱۶). تعامل سلول‌های تومور با میکروگلیا منجر به بیان بالای اسید لیزوفسفاتیدیک (LPA) و ATX (اتوتاکسین، آنزیمی که LPA را سنتز می‌کند) در میکروگلیا شده که از پیشرفت و تهاجم گلیوم حمایت می‌کند، و در ریزمحیط تومور هیپوکسیک بیشتر می‌شود (۱۱۷).

سایر مسیرهای سیگنالینگ

الگوهای مولکولی وابسته به خود (SAMPs) به‌عنوان یک عامل اصلاح کننده در سلول‌های تومور عمل می‌کند، پاسخ‌های ایمنی را در ریز محیط تومور مسدود کرده و باعث سرکوب سیستم ایمنی می‌شود این سرکوب سیستم ایمنی در درجه اول توسط گیرنده‌های تشخیص الگو (PPRs) بیان شده در میکروگلیا انجام می‌شود که الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) و الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) را تشخیص می‌دهند (۱۱۸). DAMPs میکروگلیا را در ناحیه اطراف نکروز تومور تحریک می‌کند تا IL-1β را به واسطه TLR بیان کند، که سلول‌های گلیوما را وادار می‌کند تا طیفی از سیتوکین‌ها مانند CXCL8،

[22] Monocarboxylate transporter-1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

IL-1β،CCL2 و IL-6 را آزاد کنند. در میان آنها، مسیرهای STAT3 و NF-kB به شدت فعال می‌شوند به طوری که IL-6 و CXCL8 به طور هم افزایی برای افزایش تکثیر سلول‌های تومور عمل می‌کنند (۱۱۹). سلول‌های گلیوما S1P (اسفنگوزین-۱-فسفات) ترشح می‌کنند که به‌عنوان یک مولکول سیگنالینگ بین سلولی عمل می‌کند که میکروگلیا را به ناحیه تومور جذب می‌کند و با سرکوب التهاب ناشی از مسیر NF-kB آنها را به یک فنوتیپ حمایت کننده از تومور تبدیل می‌کند (۱۲۰). IL-11 ترشح شده توسط میکروگلیا مسیرهای سیگنالینگ STAT3 را فعال می‌کند که منجر به افزایش بیان MYC می‌شود و بیان بیش از حد MYC سلول‌های گلیوما را به سلول بنیادی تبدیل می‌کند و در نتیجه تومورزایی و مقاومت به تموزولومایید را افزایش می‌دهد (۱۲۱). برهمکنش بین میکروگلیا و سلول‌های تومور عامل مهمی است که ترشح IL-6 را آغاز می کند، که منجر به نفوذپذیری بیش از حد سلول‌های اندوتلیال مغز از طریق فعال شدن مسیر JAK (Janus Kinase) /STAT3 می‌شود که منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی و آسیب به آن که در نهایت باعث تخریب بیشتر مغز می‌شود (۱۲۲). علاوه بر این، PDIA3 (پروتئین دی سولفید ایزومراز A3) هم در سلول‌های گلیوما و هم در میکروگلیا بیان می‌شود، جایی که سطح بیان در میکروگلیا بیشتر از میکروگلیا در بافت‌های محیطی تومور است. بیان PDIA3 در سلول‌های تومور باعث افزایش پلاریزاسیون میکروگلیا به سمت فنوتیپ M2 می‌شود و واسطه‌هایی مانند CCL2 و COX-2 را برای فعال کردن مسیر JAK/ STAT آزاد میکند (۱۲۳). آسیب به سد خونی مغزی باعث التهاب آسپتیک می‌شود که باعث نفوذ میکروگلیا و انتقال به یک فنوتیپ پیش التهابی می‌شود (۱۲۴). مسیر سیگنالینگ mTOR (هدف پستانداران راپامایسین) در چندین نئوپلاسم انسانی فعال می‌شود که در اثر متقابل بین میکروگلیا و گلیوما نقش دارد. فعال شدن مسیر mTOR در میکروگلیاهای مرتبط با گلیوما حدود دو برابر بیشتر از بافت‌های محیطی است. در یک مدل آزمایشگاهی گلیوما در تمام مراحل، انسداد دارویی mTOR سطوح اوره و ARG1 را کاهش می‌دهد (که نشانگر زیستی حالت قطبش M2 میکروگلیا در نظر گرفته می‌شود)، فنوتیپ پلاریزاسیون M2 میکروگلیا را تا ۴۰ درصد کاهش می‌دهد و فنوتیپ M1 را افزایش می‌دهد (۱۲۵). نشان داده شده است که سلول‌های پیش ساز گلیوما سیگنالینگ mTOR را در میکروگلیا افزایش می‌دهند اما در BMDM[23]ها از طریق محور PI3K (فسفاتیدیلینوزیتول ۳ کیناز) / Akt (پروتئین کیناز B) سیگنالینگ را افزایش می‌دهند. کنترل با واسطه mTOR فعالیت مسیرهای STAT3 و NF-κB میکروگلیای با فنوتیپ سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را افزایش می‌دهد که مانع تکثیر، نفوذ و پاسخ‌های ایمنی سلول‌های T افکتور می‌شود، بنابراین فرار و رشد ایمنی تومور را تسهیل می‌کند (۱۲۶). میکروگلیای آزاد کننده EGF[24] به EGFR[25] در گلیوبلاستوما متصل می‌شود و مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR پایین دست آن را فعال می‌کند (۱۲۸، ۱۲۷، ۱۰۱). پالمیتویل آسیل ترانسفرازهای نوع ZDHHC[26] که به طور نابجا در گلیوما بیان می‌شوند، پیشرفت گلیوما و تهاجم میکروگلیا را از طریق مسیر PI3K/Akt افزایش می‌دهد. مسدود کردن ZDHHC ها با BP-2 (۲-بروموپالمیتات) باعث افزایش آپوپتوز سلول‌های تومور و همچنین افزایش حساسیت تموزولومایید سلول‌های گلیوما می‌شود (۱۲۹). SLIT2[27] باعث مهاجرت سلول‌های بیان کننده گیرنده ROBO1/2[28] می‌شود و در گلیوماهای بدخیم، بیان SLIT2 با بدخیمی افزایش می‌یابد. SLIT2 کموتاکسی میکروگلیا و پلاریزاسیون را به سمت یک فنوتیپ حمایتگر تومور از طریق فعال سازی مسیر PI3K با واسطه ROBO1 و ROBO2 افزایش می‌دهد. SLIT در محور سیگنالینگ SLIT-ROBO می‌تواند رفتارهای واسطه حرکت سلولی مرتبط با تهاجمی تومور را با تنظیم اکتین و اسکلت سلولی میکروتوبول تنظیم می‌کند. رشد تومور را می‌توان با مهار سیگنالینگ SLIT2 مهار کرد (۱۳۰). به خوبی بررسی شده است که مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin در تنظیم تکثیر سلولی، مهاجرت و آپوپتوز نقش دارد و باعث پیشرفت سرطان می‌شود (۱۳۱). CCN4[29] که به‌عنوان WISP1[30] نیز شناخته می‌شود، توسط GSCs[31] برای اتصال با اینتگرین α6β1 ترشح می‌شود، در نتیجه مسیر Akt را فعال می‌کند تا تکثیر GSC و زنده‌مانی میکروگلیا را افزایش دهد و یک محیط سلولی حمایت‌کننده از تومور ایجاد کند (۹۸). نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهند که Wn-t3a مشتق از سلول گلیوما باعث فعال‌سازی مسیر Wnt/β-catenin در میکروگلیا می‌شود، آنها را وادار به بیان ARG-1 و STI1 می‌کند، آنها را به فنوتیپ M2 تغییر می‌دهد، نفوذ تومور، تهاجم، رشد و اثرات متقابل بین میکروگلیا و گلیوما را افزایش می‌دهد (۱۳۲) پروتوآنکوژن AEG-1 که بیش از حد در گلیوما بیان می‌شود، GSK-3β[32] (گلیکوژن سنتاز کیناز-۳β) را هدف قرار می‌دهد تا مسیر Wnt/β-catenin را فعال کند، میانجی یک تغییر فنوتیپی پیش توموری در میکروگلیا و کاهش حساسیت سلول‌های گلیوما به تموزولومایید

[23] BMDM
[24] Epidermal Growth Factor
[25] Epidermal growth factor receptor
[26] Zinc finger DHHC-type containing
[27] Slit guidance ligand 2
[28] Roundabout1/2
[29] Cellular Communication Network Factor 4
[30] Wnt1 inducible signaling pathway protein 1
[31] General System Characteristic
[32] Glycogen synthase kinase-3 beta

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

می‌شود (۱۳۳). این مطالعات همچنین نشان می‌دهد که مسیر Wnt/β-catenin نیز به طور قابل توجهی در سلول‌های گلیوما تنظیم می‌شود. علاوه بر اینکه تغییر فنوتیپ از میکروگلیاهای سرکوب کننده سیستم ایمنی به رشد ضد تومور، مهار سیگنالینگ Wnt را بر می‌انگیزد، همچنین یک اثر بازدارنده مستقیم بر رشد سلول‌های گلیوما اعمال می‌کند (۱۳۴). CECR1[33]، پلاریزاسیون میکروگلیا را تعدیل می‌کند و میکروگلیا نوع M2 بیان بالایی از آن را به ویژه در گلیوما بدخیم نشان می‌دهد. اثرات پاراکرین ناشی از CECR1 در میکروگلیا نوع M2 سیگنالینگ MAPK (پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن) را فعال می‌کند و مهاجرت و تکثیر سلول‌های گلیوما را تحریک می‌کند (۱۳۵).

سلول‌های گلیوما مسیر سیگنالینگ MEK کیناز/ERK MAPK A (پروتئین کینازهای تنظیم شده خارج سلولی) را با ترشح سیتوکین‌هایی فعال می‌کنند که بیان آکواپورین۱ (AQP1) یک گلیکوپروتئین گذرنده که در رگزایی تومور دخیل است را در میکروگلیا کاهش می‌دهند، پاسخ آنها را به فاکتورهای پیش التهابی کاهش می‌دهد و آنها را به یک فنوتیپ پیش توموری تبدیل می‌کند و در نهایت باعث پیشرفت تومور می‌شود (۱۳۶). مهارکننده MEK، Trametinib یک داروی مورد تایید FDA[34] برای درمان سرطان ریه است و نشان داده که تبدیل میکروگلیا را به یک فنوتیپ پروتومور مانع میشود و رشد گلیوما را مهار می‌کند (۱۳۷). میکروگلیای مرتبط با تومور که باعث تهاجم سلول گلیوما می‌شود می‌تواند با سیگنالینگ CSF-1R[35] در گلیوما، مسیری شامل سیگنالینگ CSF-1[36] از طریق ERK که بیان پروتئین‌های تنظیم کننده دوگانه (AREG) را در میکروگلیا، که لیگاندهای گیرنده فاکتور رشد اپیتلیال (EGFR) هستند، تنظیم کند (۱۳۸). انتشار سیتوکین‌های مختلف مانند EGF، PDGFβ[37]، CXCL12 و SDF-1[38] از میکروگلیا، مسیرهای سیگنالینگ Pyk2[39] و FAK[40] را فعال می‌کند و در نتیجه تکثیر و تهاجم سلول‌های گلیوما را ترویج می‌کند (۱۳۹). سلول‌های گلیوما می‌توانند با کاهش سیگنالینگ Notch، به طور قابل‌توجهی از جذب جمعیت سلول‌های ایمنی ضد تومور، کمک به تشکیل میکروگلیای ضدالتهابی و کمک به ریز محیط فرار ایمنی گلیوما، تکثیر پایدار خود را حفظ کنند (۱۴۰).

کموکاین و گیرنده کموکاین

تداخل بین میکروگلیا و گلیوما عمدتاً شامل خانواده‌های کموکاین CC، CXC و CX3C می‌شود. کموکاین‌ها می‌توانند مستقیماً مهاجرت سلول‌های ایمنی متنوعی مانند میکروگلیا را در ریزمحیط تومور تحریک کنند و همچنین ممکن است با تأثیر مستقیم بر تکثیر سلول‌های تومور و به‌طور غیرمستقیم با تنظیم نئوواسکولاریزاسیون[41] و به‌کارگیری سلول‌های سرکوبگر ایمنی، پیشرفت و مهاجرت تومور را افزایش دهند (۱۴۱).

جدول ۲- نقش میکروگلیا در مهاجرت، تهاجم و متاستاز تومورهای مغزی

بیماری	فاکتورهای مرتبط با میکروگلیا	مکانیسم اثر	نتایج	منابع
تومورهای مغزی	TLRs به ویژه (TLR2)	فعال کردن MyD88 و p38MAPK	افزایش بیان MT1-MMP و MMP-9 شده و منجر به تهاجم سلول‌های گلیوما می‌شود.	(۸۷)
	VEGF تولید شده از میکروگلیا	تحریک+VEGFR	لوله‌های عروقی عملکردی ساخته می‌شود که منجر به رشد تومور می‌شود.	(۱۰۸)
	MT1-MMP تولید شده از میکروگلیا	موجب افزایش بیان MMP-9 و MMP-2 می‌شود.	۱- باعث تهاجم اولیه تومور مغزی و متاستاز مغز میشود. ۲- افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی و نفوذ ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های سرطانی به پارانشیم مغز می‌شود.	(۱۰۶-۱۰۲)
	شرایط هیپوکسیک	افزایش گلیکولیز منجر به تولید لاکتات بیشتری در ریزمحیط تومور می‌شود.	۱- افزایش قابل توجه در بیان ژن MCT1 ۲- منجر به تولید پروتئین نوترکیب (IGFBP6) شده و میکروگلیا را به سمت فنوتیپ M2 تنظیم می‌کند. ۳- توانایی سلول‌های تومور را برای مهاجرت و تجمع افزایش می‌دهد.	(۱۱۴، ۱۱۵)
		۱- افزایش VEGF-A با واسطه HIF-1α ۲- افزایشAkt	باعث افزایش ترویج رگزایی می‌شود و باعث پیشرفت تومور می‌شود.	(۱۱۷)
	DAMPs	میکروگلیا را در ناحیه اطراف نکروز تومور القا می‌کند.	سلول‌های گلیوما را وادار می‌کند تا طیفی از سیتوکین‌ها مانند، CXCL8، CCL2، IL-1β و IL-6 را آزاد کنند.	(۱۱۹)
	SAMPs	به‌عنوان یک عامل اصلاح کننده در سلول‌های تومور عمل می‌کند.	باعث ایجاد سرکوب سیستم ایمنی می‌شود.	(۱۱۸)
	کموکاین و گیرنده کموکاین	افزایش کموکاین‌ها	موجب مهاجرت میکروگلیا و تکثیر، پیشرفت تومور می‌شوند.	(۱۴۱)
	TGF-β	باعث تولید pro-MMP2 در سلول‌های گلیوما	فعال شدن MMP-2 و تهاجم تومور مغزی می‌شود.	(۸۷)
	فعال شدن سیگنال Wnt	از طریق مسیر AP-1 / c-Jun	منجر به افزایش بیان IL-6، IL-12، TNF-α که ارتقا متاستاز تومور همراه خواهد داشت.	(۹۳، ۹۷)

[33] Cat Eye Syndrome Critical Region Protein 1
[34] Food and Drug Administration
[35] Colony Stimulating Factor-1 Receptor
[36] Colony Stimulating Factor-1
[37] Platelet-derived growth factor receptors
[38] Stromal cell-derived factor 1
[39] Proline-rich tyrosine kinase 2
[40] Focal adhesion kinase
[41] Neovascularization

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

میکروگلیا و بیماریهای عصبی

در سال‌های اخیر، میکروگلیاها به دلیل نقش مهم وکلیدی خود در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مختلف، مانند بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک بسیار موردتوجه قرار گرفته‌اند.

آلزایمر

آلزایمر، شایع‌ترین بیماری تخریب کننده عصبی، با کاهش شناختی در سنین بالا مشخص می‌شود (۱۴۲).

فرضیه آمیلوئید بتا (Aβ) به‌عنوان مکانیزمی برای شروع بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است. میکروگلیاهای اطراف پلاک‌های پیری که دانه‌های Aβ هستند، در مغز بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر فعال می‌شوند (۱۴۵-۵، ۱۴۳). به طور مشابه، دسته هایی از میکروگلیای فعال در اطراف تجمعات Aβ در مغز موش‌های مدل آلزایمر مشاهده می‌شوند. مشابه دیگر ماکروفاژها، میکروگلیاها دارای توانایی فاگوسیتوزی هستند. میکروگلیا از طریق فاگوسیتوز دانه های Aβ را تخریب می‌کند و در نتیجه آلزایمر را سرکوب می‌کند. بنابراین، اختلال در پاکسازی Aβ توسط میکروگلیا ممکن است یک علت باالقوه برای پاتوژنز بیماری آلزایمر باشد (۱۴۷، ۱۴۶). جهش R47H در TREM2[42] که در میکروگلیا بیان می‌شود، یک عامل خطر برای بیماری آلزایمر است (۱۴۸).

ناهنجاری‌های TREM2 باعث شروع زودهنگام زوال عقل در بیماران مبتلا به بیماری ناسو-هاکولا[43] می‌شود که نشان می‌دهد ناهنجاری در عملکرد میکروگلیا با عملکرد شناختی مرتبط است . TREM2 همچنین ممکن است گیرنده‌ای برای Aβ باشد زیرا حذف آن باعث افزایش تجمعات Aβ در موش‌های مدل 5×FA با جهش‌های خانوادگی خطر آلزایمر می‌شود (۱۵۰، ۱۴۹).

پارکینسون

پارکینسون (PD) یک اختلال نوروپاتولوژیک است که شامل انحطاط نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه است (۱۵۳-۱۵۱). فعال شدن میکروگلیا در مغز بیماران مبتلا به پارکینسون مشاهده می‌شود (۱۵۶-۱۵۲). علاوه بر این، سطوح سیتوکین‌های التهابی (IL-1b، TNF-a و IL-6) در مغز بیماران مبتلا به پارکینسون افزایش می‌یابد، که نشان دهنده اهمیت مرگ نورونی غیرخودکار مبتنی بر التهاب در آسیب شناسی پارکینسون است (۱۵۸، ۱۵۷). میکروگلیاها توسط پروتئین‌های مختلفی مانند کیناز ۲ غنی از لوسین، α-سینوکلین، پارکین و DJ-1[44] فعال می‌شوند که باعث گسترش پارکینسون می‌شوند (۱۵۹).

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) یک بیماری عصبی غیر قابل درمان است که باعث انحطاط انتخابی نورون‌های حرکتی می‌شود (۱۶۰). میکروگلیاهای فعال در ناحیه فرسایش عصب حرکتی شاخ شکمی طناب نخاعی مشاهده می‌شوند. مطالعه بالینی دیگری که فعال‌سازی میکروگلیا را در ALS پراکنده با استفاده از PET تجزیه و تحلیل کرد، گزارش داد که فعال شدن میکروگلیا در قشر مغز با آسیب شناسی بیماری مرتبط است (۱۶۱). همچنین در یک مدل بیماری بر اساس بیان سوپراکسید دیسموتاز جهش یافته (SOD-1)، ژن عامل ALS ارثی، SOD1 جهش یافته بیان شده در میکروگلیا و آستروسیت‌ها آسیب شناسی ALS را تسریع می‌کند. همچنین انتشار گلوتامات با واسطه xCT[45] میکروگلیا در خارج از سلول‌ها در آسیب شناسی ALS نقش دارد (۱۶۲).

افسردگی

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که التهاب عصبی با علائم افسردگی مرتبط است (۱۶۴، ۱۶۳، ۱۵۵)، که نه تنها در افسردگی، بلکه در بیماری‌های تخریب کننده عصبی مختلف مانند بیماری آلزایمر و پارکینسون نیز مشاهده می‌شود. در سال‌های اخیر، دخالت التهاب عصبی مزمن و فعال شدن میکروگلیا در علائم افسردگی توجه را به خود جلب کرده است. سطوح بالای IL-6 سرم در دوران کودکی خطر ابتلا به افسردگی در نوجوانی را افزایش می‌دهد. یک مطالعه از طریق تصویربرداری PET نشان داد که استرس روانی-اجتماعی در دوران کودکی اثرات طولانی مدتی بر روی سیستم ایمنی دارد، و ارتباط مثبت بین علائم افسردگی و فعال شدن میکروگلیا در قشر جلوی پیشانی، قشر سینگولیت قدامی و هیپوکامپ در بیماران را آشکار می‌کند. این علائم در بیمارانی که تمایل به خودکشی دارند نیز مشاهده می‌شود (۱۶۵). در یک مدل موش با استرس شکست اجتماعی مکرر، خون‌سازی مغز استخوان از طریق سیستم عصبی سمپاتیک ترویج شد و مونوسیت‌های نابالغ به مغز مهاجرت کردند و میکروگلیا را فعال

[42] Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
[43] Naso-Hakula disease
[44] Protein DJ-1
[45] System xc- cystine/glutamate

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

کردند. پاسخ عاطفی (رفتار شبه اضطرابی) ناشی از استرس روانی- اجتماعی باعث می‌شود که مونوسیت‌های مشتق شده از محیط و میکروگلیای داخل مغزی به طور متقابل التهاب عصبی را تقویت کنند (۱۶۶).

جدول ۳- خلاصه‌ای از فعالیت میکروگلیا در بیماری‌های تخریب کننده عصبی

بیماری	فاکتور	مکانیسم اثر	نتایج	منابع
آلزایمر	TREM2	۱- جهش R47H در TREM2	۱- افزایش تجمعات Aβ و شروع زود هنگام زوال عقل	(۱۴۹، ۱۵۰)
	اختلال در پاکسازی دانه‌های آملوئید بتا در میکروگلیا	افزایش تجمع آملوئید بتا	افزایش بیماری‌زایی آلزایمر	(۱۴۹، ۱۵۰)
پارکینسون	افزایش بیان IL-1b، TNF-a و IL-6	افزایش سایتوکین‌های التهابی و ایجاد التهاب مزمن	مرگ نورونی غیرخودکار مبتنی بر التهاب در آسیب شناسی PD است.	(۱۵۷)
	پروتئین کیناز ۲ غنی از لوسین، α-سینوکلین، پارکین و DJ-1	باعث فعال شدن میکروگلیا می‌شود	باعث گسترش بیماری پارکینسون می‌شود.	(۱۵۹)
اسکلروز جانبی آمیوتروفیک	SOD-1	در میکروگلیا و آستروسیت بیان می‌شود.	آسیب شناسی ALS را تسریع می‌کند.	(۱۱۷-۱۱۹)
افسردگی	IL-6	افزایش بیان توسط میکروگلیا	ایجاد التهاب عصبی و گسترش افسردگی	(۱۶۶)

برخورد کند، آن‌ها تغییر مورفولوژی داده و به‌سرعت به محل آسیب مهاجرت می‌کنند. میکروگلیاها با تولید سایتوکین و کموکین‌های مختلف باعث فراخوانی سایر سلول‌های ایمنی از جمله ماکروفاژها و لنفوسیت به محل آسیب شده و با تولید فاکتورهای التهابی باعث کاهش و ازبین‌بردن عوامل بیماری‌زا می‌شوند. میکروگلیاها همچنین می‌توانند فاکتورهای ضدالتهابی و ترمیم کننده از جمله: فاکتور رشد شبه انسولین ۱، فاکتور رشد فیبروبلاست و همچنین عوامل نوروتروفیک مانند فاکتور رشد عصبی را برای ترمیم عصبی و کاهش التهاب تولید کنند. پویایی و مهاجرت میکروگلیا برای رسیدن به محل آسیب بسیار حائز اهمیت است. آن‌ها با اتصال گیرنده‌های موجود در سطح خود با سیگنال‌های تولید شده از عوامل بیمار زا به محل آسیب مهاجرت کرده و به آن پاسخ می‌دهند. بدیهی است که اختلال در کار میکروگلیا منجر به آسیب

نتیجه‌گیری

میکروگلیاها به‌عنوان سلول‌های ایمنی مغز با آستروسیت‌ها و نورون‌ها ارتباط برقرار کرده تا در برابر هرگونه تهدید و آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی سیستم عصبی مرکزی خواهد شد. تولید بیش از حد فاکتورهای التهابی منجر به التهاب مزمن و آسیب به نورون‌های عصبی و بافت‌ها می‌شود که درنهایت با بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مختلف، مانند بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و سایر بیماری‌هایی که قبلاً توضیح داده شد. همچنین در تومور مغزی گلیوبلاستوما مولتی فرم هنگامی که میکروگلیاها به محل تومور مهاجرت می‌کنند، در ریز محیط ایجاد شده توسط تومور به دام می‌افتند و سلول‌های تومور آن‌ها را به استخدام خود در می‌آورند تا راه را برای متاستاز و تهاجم خود و همچنین سرکوب سیستم ایمنی هموار کنند؛ بنابراین شناخت عملکرد میکروگلیاها و همچنین مسیرهای سیگنالینگ مرتبط در بیمارهای تخریب‌کننده عصبی و تومورهای مغزی بسیار حائز اهمیت است که می‌توان به کمک آن مسیرهای درمانی جدیدی را برای کاهش نقش بیماری‌زایی میکروگلیا به کار برد.

منابع

1. Park JS, Choe K, Khan A, Jo MH, Park HY, Kang MH, et al. Establishing Co-Culture Blood-Brain Barrier Models for Different Neurodegeneration Conditions to Understand Its Effect on BBB Integrity. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(6).

2. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. Stroke. 2022; 53(5): 1473-86.

3. Shan S, Zhang Y, Zhao H, Zeng T, Zhao X. Polystyrene nanoplastics penetrate across the blood-brain barrier and induce activation of microglia in the brain of mice. Chemosphere. 2022; 298: 134261.

4. Bachiller S, Jiménez-Ferrer I, Paulus A, Yang Y, Swanberg M, Deierborg T, et al. Microglia in neurological diseases: a road map to brain-disease dependent-inflammatory response. Frontiers in cellular neuroscience. 2018; 12: 488.

5. Mohammadsadeghi H. The role of astrocytes in the central nervous system: physiological and pathophysiological conditions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(2): 119-39.

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

6. Yu H, Chang Q, Sun T, He X, Wen L, An J, et al. Metabolic reprogramming and polarization of microglia in Parkinson's disease: Role of inflammasome and iron. Ageing research reviews. 2023; 90: 102032.

7. Rodríguez-Gómez JA, Kavanagh E, Engskog-Vlachos P, Engskog MK, Herrera AJ, Espinosa-Oliva AM, et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response. Cells. 2020; 9(7): 1717.

8. Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. The Key Role of Macrophages and Monocytes in Spinal Cord Injury: Development of Novel Therapeutic Approaches. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(4): 90-102.

9. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. Transl Neurodegener. 2020 ;9(1): 42.

10. Lu R, Zhang L, Wang H, Li M, Feng W, Zheng X. Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway. Front Pharmacol. 2022; 13: 993483.

11. Ren J, Xu B, Ren J, Liu Z, Cai L, Zhang X, et al. The importance of M1-and M2-polarized macrophages in glioma and as potential treatment targets. Brain Sciences. 2023; 13(9): 1269.

12. Hsu CH, Pan YJ, Zheng YT, Lo RY, Yang FY. Ultrasound reduces inflammation by modulating M1/M2 polarization of microglia through STAT1/STAT6/PPARγ signaling pathways. CNS neuroscience & therapeutics. 2023; 29(12): 4113-23.

13. Lyu J, Xie D, Bhatia TN, Leak RK, Hu X, Jiang X. Microglial/Macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke. CNS neuroscience & therapeutics. 2021; 27(5): 515-27.

14. Kim S, Son Y. Astrocytes stimulate microglial proliferation and M2 polarization in vitro through crosstalk between astrocytes and microglia. International journal of molecular sciences. 2021; 22(16): 8800.

15. Darwish SF, Elbadry AM, Elbokhomy AS, Salama GA, Salama RM. The dual face of microglia (M1/M2) as a potential target in the protective effect of nutraceuticals against neurodegenerative diseases. Frontiers in Aging. 2023; 4: 1231706.

16. Shin HJ, Lee KY, Kang JW, Choi SG, Kim DW, Yi YY. Perampanel reduces brain damage via induction of M2 microglia in a neonatal rat stroke model. International Journal of Nanomedicine. 2022: 2791-804.

17. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. Annual review of immunology. 2017; 35(1): 441-68.

18. Arnold AP, McCarthy MM. Sexual differentiation of the brain and behavior: a primer. Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical: Springer; 2022. p. 2471-503.

19. Breedlove SM, Hampson E. Sexual differentiation of the brain and behavior. Behavioral endocrinology. 2002; 2 : 360-9.

20. Crain JM, Nikodemova M, Watters JJ. Microglia express distinct M1 and M2 phenotypic markers in the postnatal and adult central nervous system in male and female mice. Journal of neuroscience research. 2013; 91(9): 1143-51.

21. Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. Endocrine reviews. 2016; 37(4): 372-402.

22. Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, Borowsky ML, Wang L-c, Means TK, et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing. Nature neuroscience. 2013; 16(12): 1896-905.

23. Tremblay MÈ, Zettel ML, Ison JR, Allen PD, Majewska AK. Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices. Glia. 2012; 60(4): 541-58.

24. Poliani PL, Wang Y, Fontana E, Robinette ML, Yamanishi Y, Gilfillan S, et al. TREM2 sustains microglial expansion during aging and response to demyelination. The Journal of clinical investigation. 2015; 125(5): 2161-70.

25. Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, McEwen BS, Bulloch K. Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile. Glia. 2007; 55(4): 412-24.

26. Hefendehl JK, Neher JJ, Sühs RB, Kohsaka S, Skodras A, Jucker M. Homeostatic and injury-induced microglia behavior in the aging brain. Aging cell. 2014; 13(1): 60-9.

27. Safaiyan S, Kannaiyan N, Snaidero N, Brioschi S, Biber K, Yona S, et al. Age-related myelin degradation burdens the clearance function of microglia during aging. Nature neuroscience. 2016; 19(8): 995-8.

28. Eyolfson E, Khan A, Mychasiuk R, Lohman AW. Microglia dynamics in adolescent traumatic brain injury. Journal of neuroinflammation. 2020; 17: 1-19.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

29.Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. Science. 2005; 308(5726): 1314-8.

30. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. Annual review of immunology. 2009; 27(1): 119-45.

31. Hanisch U-K, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. Nature neuroscience. 2007; 10(11): 1387-94.

32. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nature reviews immunology. 2008; 8(12): 958-69.

33. Colton CA. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. Journal of neuroimmune pharmacology. 2009; 4: 399-418.

34. Xu T, Liu C, Deng S, Gan L, Zhang Z, Yang GY, et al. The roles of microglia and astrocytes in myelin phagocytosis in the central nervous system. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2023; 43(3): 325-40.

35. Lv QK, Tao KX, Wang XB, Yao XY, Pang MZ, Liu JY, et al. Role of α-synuclein in microglia: autophagy and phagocytosis balance neuroinflammation in Parkinson's disease. Inflammation Research. 2023; 72(3): 443-62.

36. Andoh M, Koyama R. Comparative Review of Microglia and Monocytes in CNS Phagocytosis. Cells. 2021; 10 (10).

37. Chausse B, Kakimoto PA, Kann O. Microglia and lipids: how metabolism controls brain innate immunity. InSeminars in cell & developmental biology. 202; 112: 137-44.

38. Chen Y, Song S, Parhizkar S, Lord J, Zhu Y, Strickland MR, et al. APOE3ch alters microglial response and suppresses Aβ-induced tau seeding and spread. Cell. 2024; 187(2): 428-45. e20.

39. Thakur S, Dhapola R, Sarma P, Medhi B, Reddy DH. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. Inflammation. 2023; 46(1): 1-17.

40. Brown GC, Neher JJ. Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis:'phagoptosis'. Trends in biochemical sciences. 2012; 37(8): 325-32.

41. Wang K, Li J, Zhang Y, Huang Y, Chen D, Shi Z, et al. Central nervous system diseases related to pathological microglial phagocytosis. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2021; 27(5): 528-39.

42. Harry GJ. Microglia in neurodegenerative events—an initiator or a significant other? . International journal of molecular sciences. 2021; 22(11): 5818.

43. Brown GC, Neher JJ. Microglial phagocytosis of live neurons. Nature Reviews Neuroscience. 2014; 15(4): 209-16.

44. Fricker M, Oliva-Martín MJ, Brown GC. Primary phagocytosis of viable neurons by microglia activated with LPS or Aβ is dependent on calreticulin/LRP phagocytic signalling. Journal of neuroinflammation. 2012; 9: 1-12.

45. Li W. Eat-me signals: Keys to molecular phagocyte biology and "Appetite" control. Journal of cellular physiology. 2012; 227(4): 1291-7.

46. McArthur S, Cristante E, Paterno M, Christian H, Roncaroli F, Gillies GE, et al. Annexin A1: a central player in the anti-inflammatory and neuroprotective role of microglia. The Journal of Immunology. 2010; 185(10): 6317-28.

47. Anwar S, Pons V, Rivest S. Microglia purinoceptor P2Y6: an emerging therapeutic target in CNS diseases. Cells. 2020; 9(7): 1595.

48. Liu G-D, Ding J-Q, Xiao Q, Chen S-D. P2Y6 receptor and immunoinflammation. Neuroscience bulletin. 2009; 25(3): 161.

49. Trautmann A. Extracellular ATP in the immune system: more than just a "danger signal". Sci signal. 2009; 2(56): e6.

50. Burnstock G. Purine and purinergic receptors. Brain and neuroscience advances. 2018; 2: 2398212818817494.

51. Oliveira-Giacomelli Á, Naaldijk Y, Sardá-Arroyo L, Gonçalves MC, Corrêa-Velloso J, Pillat MM, et al. Purinergic receptors in neurological diseases with motor symptoms: targets for therapy. Frontiers in pharmacology. 2018; 9: 325.

52. Bernier LP, Ase AR, Boué-Grabot É, Séguéla P. Inhibition of P2X4 function by P2Y6 UDP receptors in microglia. Glia. 2013; 61(12): 2038-49.

53. Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. Nature. 2007; 446(7139): 1091-5.

54. Gu BJ, Wiley JS. P2X7 as a scavenger receptor

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

for innate phagocytosis in the brain. British Journal of Pharmacology. 2018; 175(22): 4195-208.

55. Monif M, Reid CA, Powell KL, Smart ML, Williams DA. The P2X7 receptor drives microglial activation and proliferation: a trophic role for P2X7R pore. Journal of Neuroscience. 2009; 29(12): 3781-91.

56. Janks L, Sharma CV, Egan TM. A central role for P2X7 receptors in human microglia. Journal of neuroinflammation. 2018; 15: 1-18.

57. Fan Y, Xie L, Chung CY. Signaling pathways controlling microglia chemotaxis. Molecules and cells. 2017; 40(3): 163-8.

58. Cianciulli A, Porro C, Calvello R, Trotta T, Lofrumento DD, Panaro MA. Microglia mediated neuroinflammation: focus on PI3K modulation. Biomolecules. 2020; 10(1): 137.

59. Haugh JM, Codazzi F, Teruel M, Meyer T. Spatial sensing in fibroblasts mediated by 3′ phosphoinositides. The Journal of cell biology. 2000; 151(6): 1269-80.

60. Rickert P, Weiner OD, Wang F, Bourne HR, Servant G. Leukocytes navigate by compass: roles of PI3Kγ and its lipid products. Trends in cell biology. 2000; 10(11): 466-73.

61. Sasaki AT, Firtel RA. Regulation of chemotaxis by the orchestrated activation of Ras, PI3K, and TOR. European journal of cell biology. 2006; 85(9-10): 873-95.

62. Castellano E, Downward J. Role of RAS in the regulation of PI 3-kinase. Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease: Volume 1. 2011: 143-69.

63. Ohsawa K, Irino Y, Nakamura Y, Akazawa C, Inoue K, Kohsaka S. Involvement of P2X4 and P2Y12 receptors in ATP-induced microglial chemotaxis. Glia. 2007; 55(6): 604-16.

64. Irino Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S, Ohsawa K. Akt activation is involved in P2Y12 receptor-mediated chemotaxis of microglia. Journal of neuroscience research. 2008; 86(7): 1511-9.

65. Lee SH, Schneider C, Higdon AN, Darley-Usmar VM, Chung CY. Role of iPLA2 in the regulation of Src trafficking and microglia chemotaxis. Traffic. 2011; 12(7): 878-89.

66. Ito S, Kimura K, Haneda M, Ishida Y, Sawada M, Isobe K-i. Induction of matrix metalloproteinases (MMP3, MMP12 and MMP13) expression in the microglia by amyloid-β stimulation via the PI3K/Akt pathway. Experimental gerontology. 2007; 42(6): 532-7.

67. Chen L, Iijima M, Tang M, Landree MA, Huang YE, Xiong Y, et al. PLA2 and PI3K/PTEN pathways act in parallel to mediate chemotaxis. Developmental cell. 2007; 12(4): 603-14.

68. Van Haastert PJ, Keizer-Gunnink I, Kortholt A. Essential role of PI3-kinase and phospholipase A2 in Dictyostelium discoideum chemotaxis. The Journal of cell biology. 2007; 177(5): 809-16.

69. Carnevale KA, Cathcart MK. Calcium-independent phospholipase A2 is required for human monocyte chemotaxis to monocyte chemoattractant protein 1. The Journal of Immunology. 2001; 167(6): 3414-21.

70. Mishra RS, Carnevale KA, Cathcart MK. iPLA2β: front and center in human monocyte chemotaxis to MCP-1. The Journal of experimental medicine. 2008; 205(2): 347-59.

71. Lee S-H, Sud N, Lee N, Subramaniyam S, Chung CY. Regulation of integrin α6 recycling by calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2) to promote microglia chemotaxis on laminin. Journal of Biological Chemistry. 2016; 291(45): 23645-53.

72. Kim W-K, Kan Y, Ganea D, Hart RP, Gozes I, Jonakait GM. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide inhibit tumor necrosis factor-α production in injured spinal cord and in activated microglia via a cAMP-dependent pathway. Journal of Neuroscience. 2000; 20(10): 3622-30.

73. Lee S, Chung C. Role of VASP phosphorylation for the regulation of microglia chemotaxis via the regulation of focal adhesion formation/maturation. Molecular and Cellular Neuroscience. 2009; 42(4): 382-90.

74. Swiatkowski P, Murugan M, Eyo UB, Wang Y, Rangaraju S, Oh SB, et al. Activation of microglial P2Y12 receptor is required for outward potassium currents in response to neuronal injury. Neuroscience. 2016; 318: 22-33.

75. Wang Y-P, Wu Y, Li L-Y, Zheng J, Liu R-G, Zhou J-P, et al. Aspirin-triggered lipoxin A 4 attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses by inhibiting activation of NF-κB and MAPKs in BV-2 microglial cells. Journal of neuroinflammation. 2011; 8: 1-12.

76. Lu D-Y, Tang C-H, Yeh W-L, Wong K-L, Lin C-P, Chen Y-H, et al. SDF-1alpha up-regulates interleukin-6 through CXCR4, PI3K/Akt, ERK, and NF-kappaB-dependent pathway in microglia. European

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

journal of pharmacology. 2009; 613(1-3): 146-54.
77.LeeSH,HollingsworthR,KwonHY,LeeN,ChungCY. β-arrestin 2-dependent activation of ERK1/2 is required for ADP-induced paxillin phosphorylation at Ser83 and microglia chemotaxis. Glia. 2012; 60(9): 1366-77.

78. Stuart LM, Bell SA, Stewart CR, Silver JM, Richard J, Goss JL, et al. CD36 signals to the actin cytoskeleton and regulates microglial migration via a p130Cas complex. Journal of Biological Chemistry. 2007; 282(37): 27392-401.

79. Morantz RA, Wood GW, Foster M, Clark M, Gollahon K. Macrophages in experimental and human brain tumors: part 2: studies of the macrophage content of human brain tumors. Journal of neurosurgery. 1979; 50(3): 305-11.

80. Graeber MB, Scheithauer BW, Kreutzberg GW. Microglia in brain tumors. Glia. 2002; 40(2): 252-9.
81.Bettinger I, Thanos S, Paulus W. Microglia promote glioma migration. Acta neuropathologica. 2002; 103: 351-5.

82. Hussain SF, Yang D, Suki D, Aldape K, Grimm E, Heimberger AB. The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses. Neuro-oncology. 2006; 8(3): 261-79.

83. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. The Journal of Immunology. 2004; 173(6): 3916-24.

84. Hajinejad M, Far BF, Gorji A, Sahab-Negah S. The effects of self-assembling peptide on glial cell activation. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2024: 1-12.

85. Ghahremani F, Sabbaghzadeh R, Ebrahimi S, Javid H, Ghahremani J, Hashemy SI. Pathogenic role of the SP/NK1R system in GBM cells through inhibiting the thioredoxin system. Iranian journal of basic medical sciences. 2021; 24(4): 499.

86. Kitchens RL. Role of CD14 in cellular recognition of bacterial lipopolysaccharides. Chem Immunol. 2000; 74: 61-82.

87. Markovic D, Vinnakota K, Chirasani S, Synowitz M, Raguet H, Stock K, et al. Gliomas induce and exploit microglial MT1-MMP expression for tumor expansion. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009; 106(30): 12530-5.

88. Li W, Graeber MB. The molecular profile of microglia under the influence of glioma. Neuro-oncology. 2012; 14(8): 958-78.
89. Curtin J, Liu N, Candolfi M, Xiong W, Assi H, Yagiz K, et al. others. 2009. HMGB1 mediates endogenous TLR2 activation and brain tumor regression. PLoS medicine. 6: e10.

90. Kees T, Lohr J, Noack J, Mora R, Gdynia G, Tödt G, et al. Microglia isolated from patients with glioma gain antitumor activities on poly (I: C) stimulation. Neuro-oncology. 2012; 14(1): 64-78.

91. Klemm F, Bleckmann A, Siam L, Chuang H-N, Rietkoetter E, Behme D, et al. β-catenin-independent WNT signaling in basal-like breast cancer and brain metastasis. Carcinogenesis. 2011; 32(3): 434-42.

92. Bleckmann A, Siam L, Klemm F, Rietkoetter E, Wegner C, Kramer F, et al. Nuclear LEF1/TCF4 correlate with poor prognosis but not with nuclear β-catenin in cerebral metastasis of lung adenocarcinomas. Clinical & experimental metastasis. 2013; 30: 471-82.

93. Pukrop T, Klemm F, Hagemann T, Gradl D, Schulz M, Siemes S, et al. Wnt 5a signaling is critical for macrophage-induced invasion of breast cancer cell lines. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(14): 5454-9.

94. Faraji N, Ebadpour N, Abavisani M, Gorji A. Unlocking hope: Therapeutic advances and approaches in modulating the WNT pathway for neurodegenerative diseases. Molecular Neurobiology. 2024: 1-23.

95. Pukrop T, Dehghani F, Chuang HN, Lohaus R, Bayanga K, Heermann S, et al. Microglia promote colonization of brain tissue by breast cancer cells in a Wnt-dependent way. Glia. 2010; 58(12): 1477-89.

96. Chuang HN, van Rossum D, Sieger D, Siam L, Klemm F, Bleckmann A, et al. Carcinoma cells misuse the host tissue damage response to invade the brain. Glia. 2013; 61(8): 1331-46.

97. Halleskog C, Mulder J, Dahlström J, Mackie K, Hortobágyi T, Tanila H, et al. WNT signaling in activated microglia is proinflammatory. Glia. 2011; 59(1): 119-31.

98. Ebrahimi S, Erfani B, Alalikhan A, Ghorbani H, Farzadnia M, Afshari AR, et al. The in vitro pro-inflammatory functions of the SP/NK1R system in prostate cancer: A focus on nuclear factor-kappa B (NF-κB) and its pro-inflammatory target genes. Applied Biochemistry and Biotechnology. 2023; 195(12): 7796-807.

99. Mayes DA, Hu Y, Teng Y, Siegel E, Wu X, Panda K, et al. PAX6 suppresses the invasiveness of glioblastoma

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

cells and the expression of the matrix metalloproteinase-2 gene. Cancer research. 2006; 66(20): 9809-17.

100. Guo P, Imanishi Y, Cackowski FC, Jarzynka MJ, Tao H-Q, Nishikawa R, et al. Up-regulation of angiopoietin-2, matrix metalloprotease-2, membrane type 1 metalloprotease, and laminin 5 γ 2 correlates with the invasiveness of human glioma. The American journal of pathology. 2005; 166(3): 877-90.

101. Ebrahimi S, Mirzavi F, Hashemy SI, Khaleghi Ghadiri M, Stummer W, Gorji A. The in vitro anti-cancer synergy of neurokinin-1 receptor antagonist, aprepitant, and 5-aminolevulinic acid in glioblastoma. Biofactors. 2023; 49(4): 900-11.

102. Yamada T, Yoshiyama Y, Sato H, Seiki M, Shinagawa A, Takahashi M. White matter microglia produce membrane-type matrix metalloprotease, an activator of gelatinase A, in human brain tissues. Acta neuropathologica. 1995; 90: 421-4.

103. Yoshida S, Takahashi H. Expression of extracellular matrix molecules in brain metastasis. Journal of surgical oncology. 2009; 100(1): 65-8.

104. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood–brain barrier (not)?. Trends in immunology. 2007; 28(1): 5-11.

105. Rossi M, Hughes J, Esiri M, Coakham H, Brownell D. Immunohistological study of mononuclear cell infiltrate in malignant gliomas. Acta neuropathologica. 1987; 74: 269-77.

106. Roggendorf W, Strupp S, Paulus W. Distribution and characterization of microglia/macrophages in human brain tumors. Acta neuropathologica. 1996; 92: 288-93.

107. Yeganeh Hashemi A, Saremi A, Afarinesh Khaki M. The effect of a period of endurance training along with sumac extract supplementation on inflammatory and apoptotic factors in Alzheimer's male rats. Cell and Tissue Journal. 2024; 15(2): 97-112.

108. Tammela T, Zarkada G, Nurmi H, Jakobsson L, Heinolainen K, Tvorogov D, et al. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing Notch signalling. Nature cell biology. 2011; 13(10): 1202-13.

109. Talasila KM, Røsland GV, Hagland HR, Eskilsson E, Flønes IH, Fritah S, et al. The angiogenic switch leads to a metabolic shift in human glioblastoma. Neuro-oncology. 2017; 19(3): 383-93.

110. Moreira TJ, Pierre K, Maekawa F, Repond C, Cebere A, Liljequist S, et al. Enhanced cerebral expression of MCT1 and MCT2 in a rat ischemia model occurs in activated microglial cells. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2009; 29(7): 1273-83.

111. Longhitano L, Vicario N, Forte S, Giallongo C, Broggi G, Caltabiano R, et al. Lactate modulates microglia polarization via IGFBP6 expression and remodels tumor microenvironment in glioblastoma. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2023; 72(1): 1-20.

112. Pillai SR, Damaghi M, Marunaka Y, Spugnini EP, Fais S, Gillies RJ. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. Cancer and Metastasis Reviews. 2019; 38: 205-22.

113. Brat DJ, Castellano-Sanchez AA, Hunter SB, Pecot M, Cohen C, Hammond EH, et al. Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. Cancer Res. 2004; 64(3): 920-7.

114. Erbani J, Boon M, Akkari L, editors. Therapy-induced shaping of the glioblastoma microenvironment: Macrophages at play. Seminars in Cancer Biology; 2022: Elsevier.

115. Saavedra-López E, Roig-Martínez M, Cribaro GP, Casanova PV, Gallego JM, Pérez-Vallés A, et al. Phagocytic glioblastoma-associated microglia and macrophages populate invading pseudopalisades. Brain communications. 2020; 2(1): fcz043.

116. Ghoochani A, Schwarz M, Yakubov E, Engelhorn T, Doerfler A, Buchfelder M, et al. MIF-CD74 signaling impedes microglial M1 polarization and facilitates brain tumorigenesis. Oncogene. 2016; 35(48): 6246-61.

117. Amaral RF, Geraldo LH, Einicker-Lamas M, e Spohr TCdS, Mendes F, Lima FR. Microglial lysophosphatidic acid promotes glioblastoma proliferation and migration via LPA1 receptor. Journal of Neurochemistry. 2021; 156(4): 499-512.

118. RodrÍguez E, Schetters ST, van Kooyk Y. The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy. Nature Reviews Immunology. 2018; 18(3): 204-11.

119. Kai K, Komohara Y, Esumi S, Fujiwara Y, Yamamoto T, Uekawa K, et al. Macrophage/microglia-derived IL-1β induces glioblastoma growth via the STAT3/NF-κB pathway. Human Cell. 2022: 1-12.

120. Arseni L, Sharma R, Mack N, Nagalla

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

D, Ohl S, Hielscher T, et al. Sphingosine-1-phosphate recruits macrophages and microglia and induces a pro-tumorigenic phenotype that favors glioma progression. Cancers. 2023; 15(2): 479.

121.Li J, Kaneda MM, Ma J, Li M, Shepard RM, Patel K, et al. PI3Kγ inhibition suppresses microglia/TAM accumulation in glioblastoma microenvironment to promote exceptional temozolomide response. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021; 118(16): e2009290118.

122.Couto M, Coelho-Santos V, Santos L, Fontes-Ribeiro C, Silva AP, Gomes CM. The interplay between glioblastoma and microglia cells leads to endothelial cell monolayer dysfunction via the interleukin-6-induced JAK2/STAT3 pathway. Journal of cellular physiology. 2019; 234(11): 19750-60.

123.Chiavari M, Ciotti GMP, Canonico F, Altieri F, Lacal PM, Graziani G, et al. PDIA3 expression in glioblastoma modulates macrophage/microglia pro-tumor activation. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(21): 8214.

124.Zhang Y, Wang J, Ghobadi SN, Zhou H, Huang A, Gerosa M, et al. Molecular Identity Changes of Tumor-Associated Macrophages and Microglia After Magnetic Resonance Imaging–Guided Focused Ultrasound–Induced Blood–Brain Barrier Opening in a Mouse Glioblastoma Model. Ultrasound in Medicine & Biology. 2023; 49(5): 1082-90.

125.Lisi L, Ciotti GMP, Chiavari M, Pizzoferrato M, Mangiola A, Kalinin S, et al. Phospho-mTOR expression in human glioblastoma microglia-macrophage cells. Neurochemistry International. 2019; 129: 104485.

126.Dumas AA, Pomella N, Rosser G, Guglielmi L, Vinel C, Millner TO, et al. Microglia promote glioblastoma via mTOR-mediated immunosuppression of the tumour microenvironment. The EMBO journal. 2020; 39(15): e103790.

127.Coniglio SJ, Eugenin E, Dobrenis K, Stanley ER, West BL, Symons MH, et al. Microglial stimulation of glioblastoma invasion involves epidermal growth factor receptor (EGFR) and colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) signaling. Molecular medicine. 2012; 18: 519-27.

128.Li X, Wu C, Chen N, Gu H, Yen A, Cao L, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. Oncotarget. 2016; 7(22): 33440.

129.Tang F, Yang C, Li F-P, Yu D-H, Pan Z-Y, Wang Z-F, et al. Palmitoyl transferases act as potential regulators of tumor-infiltrating immune cells and glioma progression. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2022; 28: 716-31.

130.Tong M, Jun T, Nie Y, Hao J, Fan D. The role of the Slit/Robo signaling pathway. Journal of Cancer. 2019; 10(12): 2694.

131.Moon RT, Kohn AD, Ferrari GVD, Kaykas A. WNT and β-catenin signalling: diseases and therapies. Nature reviews genetics. 2004; 5(9): 691-701.

132.Matias D, Dubois LG, Pontes B, Rosário L, Ferrer VP, Balça-Silva J, et al. GBM-derived Wnt3a induces M2-like phenotype in microglial cells through Wnt/β-catenin signaling. Molecular Neurobiology. 2019; 56: 1517-30.

133.Li J, Sun Y, Sun X, Zhao X, Ma Y, Wang Y, et al. AEG-1 silencing attenuates M2-polarization of glioma-associated microglia/macrophages and sensitizes glioma cells to temozolomide. Scientific reports. 2021; 11(1): 17348.

134.Fan D, Yue Q, Chen J, Wang C, Yu R, Jin Z, et al. Reprogramming the immunosuppressive microenvironment of IDH1 wild-type glioblastoma by blocking Wnt signaling between microglia and cancer cells. Oncoimmunology. 2021; 10(1): 1932061.

135.Chen X, Zhang L, Zhang IY, Liang J, Wang H, Ouyang M, Wu S, da Fonseca AC, Weng L, Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE expression in tumor-associated macrophages promotes angiogenesis in glioma. Cancer research. 2014 Dec 15; 74(24): 7285-97.

136.Masoomabadi N, Gorji A, Ghadiri T, Ebrahimi S. Regulatory role of circular RNAs in the development of therapeutic resistance in the glioma: A double-edged sword. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2025; 28(1): 3.

137.Zhu C, Mustafa D, Zheng P-p, van der Weiden M, Sacchetti A, Brandt M, et al. Activation of CECR1 in M2-like TAMs promotes paracrine stimulation-mediated glial tumor progression. Neuro-oncology. 2017; 19(5): 648-59.

138.Hu F, Huang Y, Semtner M, Zhao K, Tan Z, Dzaye O, et al. Down-regulation of Aquaporin-1 mediates a microglial phenotype switch affecting glioma growth. Experimental Cell Research. 2020; 396(2): 112323.

139.Nuñez RE, Del Valle MM, Ortiz K, Almodovar L, Kucheryavykh L. Microglial cytokines induce invasiveness and proliferation of human glioblastoma through Pyk2 and FAK activation. Cancers. 2021; 13(24): 6160.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

140.Parmigiani E, Ivanek R, Rolando C, Hafen K, Turchinovich G, Lehmann FM, et al. Interferon-γ resistance and immune evasion in glioma develop via Notch-regulated co-evolution of malignant and immune cells. Developmental cell. 2022; 57(15): 1847-65. e9.

141.Takacs GP, Flores-Toro JA, Harrison JK. Modulation of the chemokine/chemokine receptor axis as a novel approach for glioma therapy. Pharmacology & therapeutics. 2021; 222: 107790.

142.Salari S, Bagheri M. Advancements and Challenges in Preclinical Study Models of Neurodegenerative Brain Diseases: Alzheimer's and Parkinson's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(4): 81-96.

143.Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? Nature medicine. 2006; 12(9): 1005-15.

144.Huang Y, Happonen KE, Burrola PG, O'Connor C, Hah N, Huang L, et al. Microglia use TAM receptors to detect and engulf amyloid β plaques. Nature immunology. 2021; 22(5): 586-94.

145.Forouzanfar F, Ahmadzadeh AM, Pourbagher-Shahri AM, Gorji A. Significance of NMDA receptor-targeting compounds in neuropsychological disorders: An In-depth Review. European Journal of Pharmacology. 2025: 177690.

146.Takata K, Kitamura Y, Yanagisawa D, Morikawa S, Morita M, Inubushi T, et al. Microglial transplantation increases amyloid-β clearance in Alzheimer model rats. FEBS letters. 2007; 581(3): 475-8.

147.Bakhtiari Moghadam B, Shirian S, Safar Mashaie K. The Effect of Astaxanthin on the Treatment of Neurological Diseases and Lesions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 13(1): 87-103.

148.Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2013; 368(2): 117-27.

149.Yeh FL, Hansen DV, Sheng M. TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases. Trends in molecular medicine. 2017; 23(6): 512-33.

150.Popescu AS, Butler CA, Allendorf DH, Piers TM, Mallach A, Roewe J, et al. Alzheimer's disease-associated R47H TREM2 increases, but wild-type TREM2 decreases, microglial phagocytosis of synaptosomes and neuronal loss. Glia. 2023; 71(4): 974-90.

151.Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, et al. Priorities in Parkinson's disease research. Nature reviews Drug discovery. 2011; 10(5): 377-93.

152.Behdarvand F, Shahverdi Shahraki M, Sourani Z, Modarres Mousavi M, Shirian S. Roles of different types of stem cells in treating neurodegenerative disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(2): 111-25.

153.Moradi HR, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(2): 87-101.

154.Lazdon E, Stolero N, Frenkel D. Microglia and Parkinson's disease: footprints to pathology. Journal of Neural Transmission. 2020; 127(2): 149-58.

155.Eshaghabadi Niasari A, Gorji A, Jalali H. Spreading Depression: Mechanism of Action in Neuroinflammatory Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(4): 108-24.

156.Gorji A. Neuroinflammation: the pathogenic mechanism of neurological disorders. International journal of molecular sciences. 2022; 20: 23(10): 5744.

157.Liu T-W, Chen C-M, Chang K-H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. International journal of molecular sciences. 2022; 23(8): 4148.

158.Ebrahimi S, Jalili-Nik M, Abde-Ahad H, Hassanian M. P 96: Role of Thrombin in Inflammatory Central Nervous System (CNS) Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 127-.

159.Kam T-I, Hinkle JT, Dawson TM, Dawson VL. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. Neurobiology of disease. 2020; 144: 105028.

160.Taylor JP, Brown Jr RH, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. Nature. 2016; 539(7628): 197-206.

161.Boillée S, Yamanaka K, Lobsiger CS, Copeland NG, Jenkins NA, Kassiotis G, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. Science. 2006; 312(5778): 1389-92.

162.Tondo G, Iaccarino L, Cerami C, Vanoli GE, Presotto L, Masiello V, et al. 11C-PK11195 PET–based molecular study of microglia activation in SOD1 amyotrophic lateral sclerosis. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2020; 7(9): 1513-23.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]

Uncorrected Proof

163.Yamanashi T, Iwata M, Shibushita M, Tsunetomi K, Nagata M, Kajitani N, et al. Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates anxiety-related behavior in a rodent post-traumatic stress disorder model. Scientific reports. 2020; 10(1): 21629.

164.Bargi R, Salmani H, Asgharzadeh Yazdi F, Hosseini M. Inflammation and the brain disorders: a review. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(3): 68-82.

165.Van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitemaker A, Caspers E, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C] PK11195 positron emission tomography study. Biological psychiatry. 2008; 64(9): 820-2.

166.Wohleb ES, Delpech J-C. Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2017; 79: 40-8.

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-09-04]