# Imunološki odgovor u procesu neurodegeneracije

**Đermanović, Matea**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:473722

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Matea Đermanović

# Imunološki odgovor u procesu neurodegeneracije

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Ivna Štolfa Čamagajevac

Neposredni voditelj: dr. sc. Senka Blažetić

Osijek, 2017.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**
**Odjel za biologiju**
**Završni rad**
**Preddiplomski sveučilišni studij Biologija**

**Znanstveno područje**: Prirodne znanosti

**Znanstveno polje:** Biologija

# Imunološki odgovor u procesu neurodegeneracije

Matea Đemanović

**Rad je izrađen:** Zavod za biokemiju i ekofiziologiju biljaka
**Mentor:** doc. dr. sc. Ivna Štolfa Čamagajevac
**Neposredni voditelj:** dr. sc. Senka Blažetić

**Sažetak:**
Imunološki sustav važan je za oblikovanje i razvoj mozga, te se, kao i živčani, mijenja tijekom godina. Rezultat promjena je gubitak regulacije imunih odgovora u zdravom mozgu što uzrokuje proces neurodegeneracije. Neurodegenerativne bolesti dijele zajedničke značajke, uključujući velike neuronske gubitke što dovodi do kognitivne ili motoričke disfunkcije. Neuronska ozljeda javlja se u upalnom okruženje koje naseljavaju rezidentne i ponekad infiltrirane imunološke stanice koje sudjeluju u složenoj interakciji između lučenih upalnih modulatora i aktiviranih receptora površine imunološkog sustava.

**Broj stranica:** 24
**Broj slika:** 6
**Broj literaturnih navoda:** 62
**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** imunološki odgovor, neurodegeneracija, upalna reakcija, neurodegenerativne bolesti, središnji živčani sustav, mikroglija, astrociti

**Rad je pohranjen u:**
knjižnici Odjela za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i u Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, u elektroničkom obliku, te je objavljen na web stranici Odjela za biologiju

**BASIC DOCUMENTATION CARD**

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**
**Department of Biology**
**Bachelor's thesis**
**Undergraduate university study programme in Biology**

**Scientific Area:** Natural Sciences

**Scientific Field:** Biology

# Immune responses in neurodegeneration

Matea Đermanović

**Thesis performed at:** Subdepartment of Plant Ecophysiology and Biochemistry
**Supervisor:** Ivna Štolfa Čamagajevac, Ph. D., Assistant Professor
**Immediate leader:** Senka Blažetić, Ph. D.

**Abstract:**
The immune system is most important for shaping and developing the brain, but both the nervous and the immune system is changing over the years. The result is a loss of regulation of immune responses in the healthy brain causing the neurodegeneration process. Neurodegenerative diseases share common features, including catastrophic neuronal loss that leads to cognitive or motor dysfunction. Neuronal injury occurs in an inflammatory milieu that is populated by resident and sometimes, infiltrating, immune cells all of which participate in a complex interplay between secreted inflammatory modulators and activated immune cell surface receptors.

**Number of pages:** 24
**Number of figures:** 6
**Number of references:** 62
**Original in:** Croatian

**Key words:** immune response, neurodegeneration, inflammatory reaction, neurodegenerative diseases, the central nervous system (CNS), microglia, astrocytes

**Thesis deposited in:**
the Library of the Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek and in the National and University Library in Zagreb in electronic form. It is also available on the website of theDepartment of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek.

**Sadržaj**

1. Uvod ..... 1

2. Imunost i imunološki odgovor ..... 2

2.1. Prepoznavanje antigena ..... 2

2.1.1. Obrada stranog antigena i njegovo vezanje za molekule MHC-I ..... 3

2.1.2. Obrada stranog antigena i njegovo vezanje za molekule MHC-II ..... 4

2.2. Pokretanje imunološkog odgovora ..... 4

2.3. Uništavanje antigena ..... 7

3. Proces neurodegeneracije ..... 11

3.1. Mehanizmi neurodegeneracije kod Alzheimerove bolesti ..... 11

3.2. Patohistološke promjene kod Alzheimerove bolesti ..... 12

3.3. Oksidativni stres u patogenezi Alzheimerove bolesti ..... 13

3.4. Patogeneza Alzheimerove bolesti ..... 14

4. Imunološki odgovor u procesu neurodegeneracije ..... 15

4.1 Faktori imunološkog odgovora unutar CNS-a ..... 16

4.2. Mehanizam imunološkog odgovora u CNS-u ..... 17

5. Zaključak ..... 19

6. Literatura ..... 20

## 1. Uvod

Proces odumiranja neurona, progresivnog gubitka funkcije i strukture neurona nazivamo neurodegeneracijom. Proces neurodegeneracije uzrokuje bolesti poput Multiple skleroze, Parkinsonove, Alzheimer-ove i Huntington-ove bolesti (Izvor: web 1).

Imunološki sustav važan je za oblikovanje i razvoj mozga, te se, kao i živčani, mijenja tijekom godina. Rezultat promjena je gubitak regulacije imunih odgovora u zdravom mozgu što uzrokuje proces neurodegeneracije. (Amor i sur.,2010).

Postoje dvije vrste imunog odgovora: urođeni i stečeni. Djelovanje imunološkog odgovora ovisi i o stupnju regulacije u središnjem živčanom sustavu (eng. **c**enral **n**eural **s**ystem, CNS) (Cunningham, 2011). Neurodegenerativne bolesti dijele zajedničke značajke, uključujući velike neuronske gubitke koji dovode do kognitivne ili motoričke disfunkcije. Neuronska ozljeda javlja se u upalnom okruženje koje naseljavaju rezidentne i ponekad infiltrirane imunološke stanice koje sudjeluju u složenoj interakciji između lučenih upalnih modulatora i aktiviranih receptora površine imunološkog sustava (Elsevier, 2014). U genetski modificiranom modelu životinja, kao i longitudinalnim studijima bolesnika, neuroupala i imunološka aktivacija u CNS-u razvijaju se u ranim stadijima bolesti, vjerojatno prije velikih neuronskih gubitaka. Aktivirana mikroglija, CNS-rezistentna populacija makrofaga, prisutna je u gotovo svim neurodegenerativnim procesima. (Long-Smith i sur., 2009; Prokop i sur., 2013; Sargsyan i sur., 2005.). Osim mikroglija, aktivirani astrociti i periferni monociti ili limfociti pojavljuju se kod oboljelog središnjeg živčanog sustava u posebnim i točno određenim uvjetima. Studije koje povezuju aktivaciju imunog odgovora u neuroloških pacijenata stvaraju veliko pitanje: Jesu li svi neuroupalni putevi štetni za CNS? Jedan odgovor odnosi se na tvrdnju da upala u CNS-u stvara neurotoksično okruženje i mora se sankcionirati kako bi spriječili bolest i poduprli oporavak. Suprotno tome, provedeno je nekoliko studija na životinjskim modelima u kojima je dokazano da inhibicija protuupalnih čimbenika ili ekspresija pro-upalne molekule može poboljšati relevantnost rezultata bolesti. Ta dihotomija se temelji na širokoj osnovi manipulacija imunološkog sustava koje bi vjerojatno trebale biti prebačene na ciljanu imunomodulaciju ključa efektora.

## 2. Imunost i imunološki odgovor

Postoje dvije vrste odgovora imunološkog sustava: urođeni i stečeni.

Djelotvornost i funkciju urođene imunosti održava više stanica: makrofagi, neutrofili, NK stanice (eng. **n**atural **k**iller), citokini i komplementa koje prema istom principu prepoznaju antigene te im je proces odgovora na strane tvari vrlo sličan.

Prema mišljenju liječnika i urednika Medicinskog priručnika za pacijente „iz samog naziva možemo zaključiti da se stečena imunost razvija s godinama. Pri rođenju, imunološki sustav pojedinca izoliran je od vanjskog svijeta te još uvijek nije započeo razvoj svojih "memorijskih dosjea". Imunološki sustav upoznaje svaki novi antigen s kojim se susreće te nastoji odgovoriti na njega. Stečena imunost je specifična za antigene s kojima osoba dolazi u dodir tijekom života. Glavna karakteristika specifične imunosti je prilagodba i pamćenje. Imunološki sustav zbog dugovječnosti limfocita vješto pamti svaki antigen s kojim osoba dođe u kontakt, bez obzira je li to kroz pluća (disanjem), crijeva (prehranom) ili putem kože. Kada limfociti susretnu antigene po drugi puta, razvijaju brzi, učinkoviti i specifični odgovor na baš taj antigen. Taj specifični imunološki odgovor razlog je što većina ljudi oboljeva od vodenih kozica samo jednom tijekom života." (Izvor: web 3).

U Medicinskom priručniku za pacijente (2002) smatraju da se međusobna suradnja urođene i stečene imunosti odvija neposredno ili putem citokina, glasnika. Antigen predstavlja podražaj koji izaziva odgovor imunološkog sustava. Odgovor imunološkog sustava bazira se na tri glavna principa: prepoznavanje antigena, pokretanje imunološkog odgovora i uništavanje antigena.

### 2.1. Prepoznavanje antigena

Prema mišljenju liječnika i urednika u Medicinskom priručniku za pacijente uvjet koji mora biti ispunjen za pokretanje odgovora imunološkog sustava jeste prepoznavanje pojedinog antigena koje se odvija putem procesa nazvanog obrađivanje antigena. Osnovne stanice zadužene za obradu antigena su makrofagi i B limfociti. T-limfociti pomažu u otkrivanju stranih tijela u organizmu, antigena. Kako bi T-limfocit mogao prepoznati pojedini antigen, antigen mora biti oblikovan i konstruiran u poseban oblik koji limfocit registrira. (Izvor: web 3).

Stanica koja obrađuje antigen fagocitira antigen i razdijeli ga na male fragmente. Ti fragmenti se zatim "upakiraju" zajedno s molekulama glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC) koji sadrži T- stanični receptor koji se veže sa posebnom molekulom na površini T-limfocita. T-stanični receptor je dio MHC kompleksa koji sadrži dio antigena i funkcionira na principu ključ-brava. (Slika 3).

Postoje dvije glavne podvrste T limfocita koje se razlikuju po svojoj sposobnosti spajanja s jednom od dvije klase MHC kompleksa. Podvrsta T limfocita s CD8 molekulom na svojoj površini može se vezati na molekule MHC klase I. Podvrsta T-limfocita s CD4 molekulom na površini veže se za MHC molekule klase II.

Izvorne antigenske molekule modificiraju se nakon ulaska u stanicu čime započinje proces preradbe antigena u stanicama. Nakon preradbe, antigenski se ulomci izlažu na površini stanice, u kompleksu s njezinim MHC antigenima. Antigeni iz citoplazme prenose se na površinu stanice zajedno s antigenima MHC-I, a oni iz vezikularnog odjeljka zajedno s antigenima MHC-II. (Andreis i sur.,2004).

### 2.1.1. Obrada stranog antigena i njegovo vezanje za molekule MHC-I

Molekule koje se vežu za MHC-I kompleks, većinom su virusni peptidi, nastali integracijom virusnog genoma s genomom stanice te proizvodnjom virusnih proteina. Prijenosni proteini koji omogućuju premještanje virusnih antigena iz citoplazme u lumen ER-a nazivaju se TAP1 i TAP 2 *(*eng. **t**ransporter **a**ssociated with antigen **p**rocessing). Razgradnju virusnih proteina u peptide obavlja kompleks proteasom. Oblikovanje potpune molekule MHC-I ovisi o vezanju α-lanca s β2- mikroglobulinom, a zatim i s antigenskim peptidom. Novostvoreni α-lanac spaja se s proteinom vezanim uz ER, kalneksinom. Zatim se na α-lanac veže β2-mikroglobulin, pa se molekula MHC-I odvoji od kalneksina i veže s kompleksom proteina, među kojima su kalretikulin i tapasin koji povezuje molekulu MHC-I i TAP-prijenosnike). Molekula MHC-I je sad spremna za spajanje s antigenskim peptidom. Izomeraza ERp57 prekraja disulfidne veze u α2-podjedinici molekule MHC-I tijekom vezanja antigenskog peptida. Vezanjem antigena, molekula MHC-I odvaja se od kompleksa, te kroz Golgijev aparat odlazi na staničnu membranu (Andreis i sur.,2004).

### 2.1.2. Obrada stranog antigena i njegovo vezanje za molekule MHC-II

Antigenski peptidi nekih zaraznih klica nalaze se u vezikularnom odjeljku, pa nisu dostupni djelovaju citoplazmatskog proteasoma. Njih razgrađuju vezikularne proteaze, a nastali se peptidni ulomci vežu za molekule MHC-II. Samo specijalizirane predočne stanice, koje imaju sposobnost endocitoze, prerađuju vezikularne antigene i izražavaju molekule MHC-II. Proteini koji ulaze u stanicu endocitozom zarobljavaju se u endosomima koji postaju sve kiseliji pa to aktivira kisele proteaze – katepsini B, D, te posebice S i L koje razgrađuju tuđi antigen na peptidne ulomke koji će se vezati na molekulu MHC-II. Vezanje vlastitih peptida MHC-II molekula u ER-u spriječava invarijantni lanac, građen kao trimer, koji se nekovalentno veže s trima novosintetiziranim molekulama MHC-II. Invarijantni lanac umeće se u veznu pukotinu za antigen te usmjerava molekule MHC-II prema kiselim endosomima koji sadrže ulomke antigena. Nakon stapanja mjehurića koji nose komplekse molekula MHC-II i invarijantnog lanca s endosomima, invarijantni se lanac razgrađuje, a antigenski peptidi vežu za molekule MHC-II. Kisele proteaze razgrade invarijantni lanac tako da u kompleksu s molekulom MHC-II ostane samo jedan mali dio, CLIP (eng. **cl**ass II-associated **i**nvariant chain **p**eptide). Uklanjanje ulomka CLIP iz pukotine na molekuli MHC-II i vezanje antigenskog peptida omogućuje molekula HLA-DM (eng. **h**uman **l**eukocyte **a**ntigen DM). (Andreis i sur., 2004).

### 2.2. Pokretanje imunološkog odgovora

Aktivacija imunog odgovora , urođenog ili stečenog, odvija se pomoću nekoliko mehanizama koji koordinirano aktiviraju različite stanice te potiču izlučivanje nekoliko molekula. Svrha aktivacije imunog odgovora je eliminirati strana tijela u organizmu. Imunološki sustav ima različite vrste stanica poput T i B limfocita, makrofaga, NK stanica te molekule protutijela, citokine i komplement koji su sposobni reagirati na antigene. Kako bi antigeni ušli u organizam i proizvodili patogene infekcije moraju proći kroz različite faze od kojih se svaka može blokirati pomoću nekoliko mehanizama obrane. Prve su mehaničko-kemijske barijere poput kože, izlučivanja sluzi, proteolitičkih enzima, pH želuca.. Te barijere sprječavaju uspostavu većine infekcija. Nakon njih slijedi urođeni imunološki odgovor koji je prva nespecifična imuna barijera. Urođeni imunitet ima veliku sposobnost uklanjanja patogena, zahvaljujući aktivaciji humoralnih čimbenika, poput komplementa ili staničnih mehanizama kao što je fagocitoza ili aktivacija NK stanica. Na posljednjem mjestu, koje se ne aktivira uvijek jer većina infekcija ne napreduje, postoji stečeni imunološki odgovor, koji je

zahvaljujući svojstvima specifičnosti i pamćenja vrlo učinkovit i omogućuje imunološkom sustavu prepoznavanje patogena u kasnijim infekcijama.

Mikroorganizam koji prelazi preko mehaničkih (kože), kemijskih (pH želuca, enzimi) ili bioloških (saprofitski mikroorganizmi u crijevima) neimunoloških i nespecifičnih barijera, pokreće imunološke mehanizme, humoralne i stanične, koji će odgovoriti na infekciju na konsekutivan i koordiniran način. Prva reakcija posredovana je mehanizmima prirodnog odgovora, koji počinju odmah nakon ulaska zaraznog organizma, između 4 minute i 4 sata.

Prirodni ili urođeni imunološki odgovor je prva nespecifična prepreka imunološkog sustava. Posreduje ga nekoliko humoralnih mehanizama poput aktivacije komplementa i nekih citokina te stanični mehanizmi koji uključuju aktivaciju makrofaga i NK stanica koji se mogu grupirati zajedno ovisno o njihovoj sekvenci djelovanja. Brzo djelovanje koje traje između 4 minute i 4 sata posredovano je alternativnim putem aktivacije komplementa te aktivacijom makrofaga B. Srednje i sporo djelovanje koje traje između 4 sata i 4 dana posredovano je upalom, aktivacijom NK stanica, proizvodnjom i oslobađanjem interferona. (Izvor: web 4)

Aktivacija komplementa; Sustav komplementa sastoji se od velikog broja plazma i membranskih proteina koji aktiviraju kaskadu reakcija usmjerenih ka eliminaciji patogena. To se može dogoditi izravno razaranjem mikroorganizama ili posredno fagocitozom, upalom i uklanjanjem imunokompleksa antigen-antitijelo. Komplement je jedan od najvažnijih obrambenih mehanizama imunološkog sustava, kako u prirodnim tako i u stečenim imunološkim odgovorima. Postoje tri putanje kojima se mogu aktivirati efektorske funkcije komplementa: klasični put, alternativni put te putem lektina. Klasični put aktivacije komplementa pokreće reakcija antigena i antitijela što odgovara stečenom imunološkom odgovoru. Postoji kaskada proteinskih aktivacija koja dovodi do formiranja membranskog napadačkog kompleksa koji reagira s membranom mikroorganizma ili zaražene stanice i dovodi do uništenja. Aktivacija komplementa alternativnim putem i putem lektina javlja se kao odgovor na mnoge strane čestice. To je dio prve linije obrane u prirodnom imunološkom odgovoru. Alternativni put potiče fragment C3b, koji se proizvodi spontano ili klasičnim putevima. Nedavno opisani put lektina aktivira lektin prisutan u membrani velikog broja mikroorganizama poznatih kao MBL (eng. **m**annose **b**inding **l**ectin). MBL može aktivirati napadni kompleks i tako proizvesti uništavanje membrane nekoliko mikroorganizama bez aktiviranja protutijela.

Aktivacija makrofaga; Makrofagi igraju ključnu ulogu u fagocitozi i uništavanju mikroorganizama, bilo izravno (prirodni ili urođeni imunitet), preko njihovih receptora komplementa (C3b) ili prilikom adaptivnog imunog odgovora kroz njihove receptore za Fc frakciju imunoglobulina. Makrofagi se aktiviraju na ovaj način tijekom urođenog odgovora njihovih receptora za komplement i prilikom prilagodbe od strane Fc fragmenta imunoglobulina. Aktivacija makrofaga može biti potaknuta oslobađanjem nekoliko citokina, kao što je interferon. Štoviše, vlastita aktivacija proizvodi sekreciju citokina, koja inducira upalu što predstavlja drugu fazu urođenog imunološkog odgovora. Makrofagi i stimulirane NK stanice proizvode različite citokine koji induciraju lokalnu upalu i druge opće učinke, poput povišenja tjelesne temperature. Ove aktivnosti imaju ključnu obrambenu ulogu tijekom urođenog odgovora, jer potiču privlačenje imunoloških stanica na zahvaćeno područje.

Stečeni imunološki odgovor je specifičan odgovor, induciran davanim antigenom koji generira odgovor koji specifično cilja isti antigen. To se odvija nakon neuspjeha urođenog odgovora počevši od 96 do 120 sati nakon infekcije. Zarazni organizmi ili antigeni, koji nisu eliminirani tijekom urođenog odgovora, transportiraju makrofage u sekundarne limfoidne organe, limfne čvorove. Tamo antigen prezentirajuće stanice obrađuju antigen kako bi ga prikazali CD4 + T limfocitima i potiču stimulaciju limfocita B zahvaljujući suradnji Th2 (end. type **2 T h**elper cells) limfocita i kasnijoj produkciji antitijela. Ova vrsta odgovora može biti primarna ili sekundarna. Tijekom primarnog odgovora proizvest će se memorijski limfociti i omogućiti imunom sustavu da reagira brže i učinkovitije tijekom sekundarnog odgovora na patogene koji su ranije otkriveni. Ova vrsta imunološkog odgovora omogućuje osvajanje borbe protiv infekcija koje su nadmašile urođene mehanizme. Zahvaljujući trajnom sjećanju, oni postaju otporni na daljnje infekcije.

Drugi citotoksični procesi odvijaju se u stečenom imunološkom odgovoru uz citotoksičnost induciranu antitijelima (ADCC) i aktivacijom komplementa kroz klasični put. Oni su posredovani CD 8+ limfocitima koji su specijalizirani za eliminaciju stanica koje eksprimiraju antigen fragmente u njihovim membranama. Konačno, baš kao što se događa u prirodnom imunološkom odgovoru, veliki broj citokina sudjeluje u stečenom imunološkom odgovoru. **(**Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, 2001).

Faktori humoralnog i staničnog odgovora vrlo važni u oba tipa imunološkog odgovora. Tako možemo reći da postoje i humoralni i stanični imuni odgovori, odnosno, oba mehanizma djeluju zajedno. Najvažniji humoralni mehanizam kod urođenog odgovora je komplement

(alternativni put), dok su tijekom adaptivnog odgovora antitijela najistaknutiji humoralni sastojci. Najvažniji mehanizam staničnog odgovora tijekom urođenog imunološkog odgovora je aktivacija makrofaga i NK stanica, dok je u prilagodljivom imunitetu aktivacija CD4 i CD8. Citokini igraju bitnu ulogu u oba odgovora (Izvor: web 4).

### 2.3. Uništavanje antigena

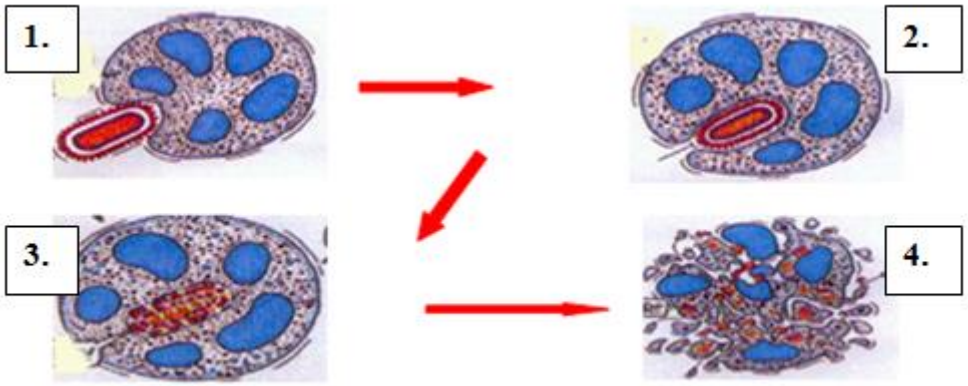
Veliki dio imunološkog sustava nakon prepoznavanja pojedinih mikroba usmjeren je ka njihovu ubijanju ili odstranjenju. Makrofagi, neutrofili i prirođene stanice ubojice sposobne su odstraniti strana tijela.

Ako se napadač ne može u potpunosti odstraniti, mogu se izgraditi zidovi od posebnih stanica koji će ga zatvoriti. Taj kompleks naziva se granulom.

Jedan od prirodnih procesa obrane u ljudskom organizmu karakterističan za nespecifične obrane organizma od infekcija je proces fagocitoze. Za fagocitozu su zadužene specifične stanice, fagociti, koji napadaju patogene (bakterije, viruse,…). To je stanični proces u kojem dolazi do unošenja većih čestica (stanični dijelovi ili cijele stanice, npr. bakterijska stanica) u veću stanicu. Do fagocitoze dolazi uvijanjem stanične membrane domaćina koja obavije čestice fagocitoznim mjehurićem s kojim se otapa lizosom čiji enzimi razgrade sadržaj. Na taj način započinje razgradnja složenih molekula u stvorenom probavnom mjehuriću. (Slika 1).

Glavni faktori fagocitoze su fagociti koji se mogu podijeliti u dvije glavne grupe: makrofagi i mikrofagi.

Makrofagi (neutrofilni i eozinofilni leukociti) su vrsta bijelih krvnih stanica koje zahvaćaju i razgrađuju stanične ostatke, strane supstance, mikrobe, stanice raka i sve ostalo što nema svojstva proteina specifičnih za zdrave stanice tijela na površini u procesu fagocitoze.
Mikrofagi (monociti) su vrsta bijelih krvnih tjelešaca koji su karakteristični po svojim grupacijama zrnaca u citoplazmi. Mikrofagi se međusobno razlikuju po vrstama zrnaca. Osim fagocitoze, mikrofagi sudjeluju i u dekontaminaciji.




Slika 1.: Proces fagocitoze prikazan u 4 koraka:

1. Kemotaksija –privlačenje fagocita do mikroorganizama

2. Adherencija –prianjanje fagocita na mikrorganizme

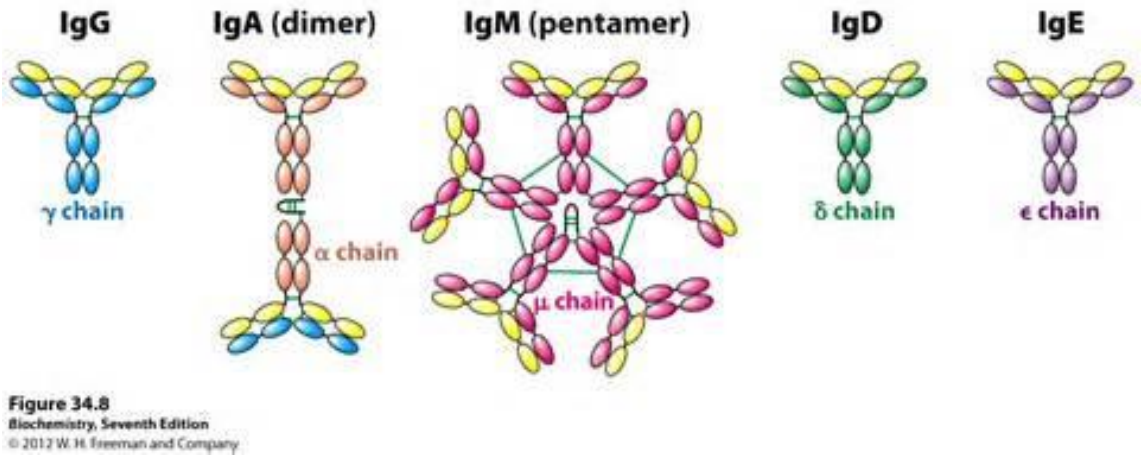
3. Ingestija – proždiranje od strane fagocita

4. Digestija- unutar fagocita dolazi do razgradnje mikroorganizma. (Preuzeto iz knjige "Imunologija", Andreis i sur., 2004).

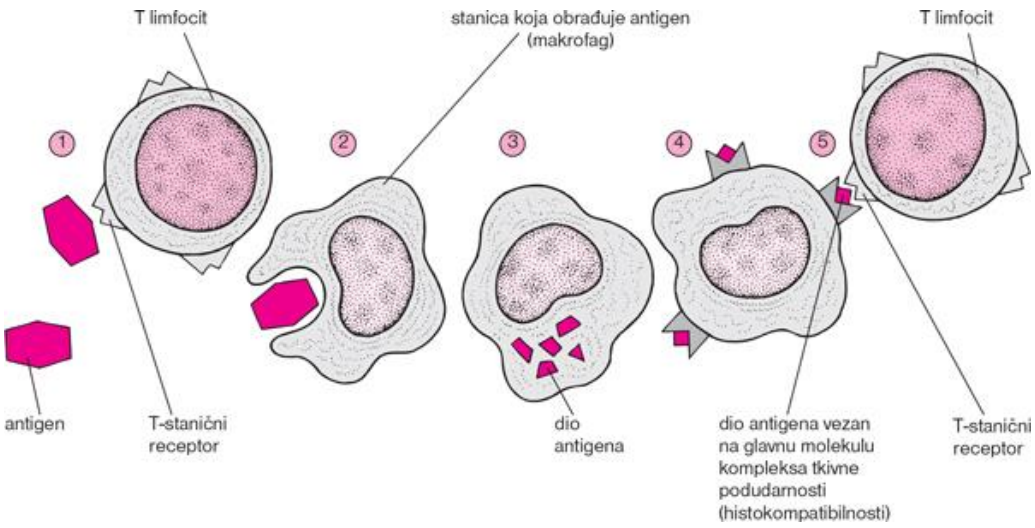
Drugi način obrane organizma od infekcija je specifični način obrane koji je sposoban u doticaju s antigenom ( bakterija, virus ili parazit ) stvoriti protutijela (antitijela) koja uništavaju antigen. Zadatak imunološke reakcije antigen - protutijelo je obrana od infekcija i tumora.

Antigen je svaka tvar koju organizam prepozna kao nešto tuđe i stvara antitijela da uništi antigen. Kada se antitijela stvore u dovoljnom broju organizam postaje otporan na infekciju i takva otpornost naziva se imunost. Antitijela se stvaraju pojavom antigena u organizmu, a predstavljaju imunoglobuline u serumu.

Postoji pet tipova imunoglobulina: imunoglobulin G (IgG), imunoglobulin M (IgM), imunoglobulin A (IgA), imunoglobulin E (IgE) i imunoglobulin D (IgD) (Andreis i sur., 2004).




Slika 2.: Izgled pojedinog imunoglobulina (Preuzeto iz knjige "Biochemistry", Freeman, 2012).




Slika 3.: Proces prepoznavanja antigena od strane T-limfocita:

1. Antigen koji se kreće tijelom ima građu koju T-limfocit ne može prepoznati.

2. Stanica koja obrađuje antigen, npr. makrofag, “guta” antigen.

3.Antigen se cijepa u brojne dijelove pomoću enzima koji se nalaze u stanici koja obrađuje antigen.

4.Neki dijelovi antigena su povezani s molekulama glavnog kompleksa tkivne podudarnosti i prebačeni na površinu stanične membrane.

5.T-stanični receptor, smješten na površini T-limfocita, prepoznaje dijelove antigena povezane sa molekulom glavnog kompleksa tkivne podudarnosti i veže se za njega.

(Izvor: preuzeto iz Medicinskog priručnika za pacijente, 2002).

## 3. Proces neurodegeneracije

Pojam "neurodegeneracija" je kombinacija dvije riječi; "neuro" koja se odnosi na živčane stanice i "degeneracija" koja upućuje na progresivno oštećenje. Pojam "neurodegeneracija" primjenjuje se na nekoliko stanja koja rezultiraju gubitkom strukture i funkcije živaca. Jedno od najpoznatijih stanja koja se javljaju kao posljedica propadanja neurona jesu Parkinsonova, Alzheimerova te Huntingtonova bolest. Iako se sve tri bolesti manifestiraju s različitim kliničkim značajkama, na staničnoj razini čine se vrlo sličnima. Na primjer, Parkinsonova bolest utječe na bazalni gangliji mozga, osiromašujući ga dopaminom. To za posljedicu ima krutost, rigidnost i podrhtavanje u glavnim mišićima tijela što predstavlja tipične značajke bolesti. U Alzheimerovoj bolesti nalaze se naslage sitnih proteinskih plakova koji oštećuju različite dijelove mozga i dovode do progresivnog gubitka pamćenja. Huntingtonova bolest je progresivni genetički poremećaj koji utječe na glavne mišiće tijela što dovodi do ozbiljnih ograničenja motornih funkcija i na kraju smrti (Izvor: web 1).

### 3.1. Mehanizmi neurodegeneracije kod Alzheimerove bolesti

Alzheimerova bolest je najčešća neurodegenerativna bolest koju najrealnije karakterizira klinička slika progresivne demencije, sa intelektualnim padom, poremećajima pamćenja i kognitivnih funkcija. U patogenezi neurodegenerativnih bolesti prepliću se genetički faktori i faktori vanjske sredine. Starenje je važan faktor rizika za Azheimerovu bolest, a taloženje oksidativno modificiranih proteina, posebno proteina nastalih u stanicama sa niskim stupnjem mitoze (kao što su neuroni) koristi se kao znak starenja. Oksidativni stres u neuronima može biti korišten kao marker poremećaja staničnih homeostatskih mehanizama koji prate starenje. (Harman i Gerontol, 1956). Azheimerova bolest je najčešći oblik demencije, a procijenjeno je da u svijetu oko 35,6 miliona ljudi ima ovaj oblik demencije. Akumulacija agregata proteina koje se opisuju kao "konformacijske bolesti proteina" primarni je događaj kod neurodegenerativnih bolesti. Iako je hipoteza amiloidne kaskade modificirana posljednjih godina, i dalje se smatra centralnim mehanizmom Azheimerove bolesti. Poremećaj metabolizma i/ili nivoa β- amiloidnog peptida (Aβ) pokreće niz događaja koja se završava neurodegeneracijom i Alzheimerovom demencijom. Ovaj peptid nastaje cijepanjem amiloidnog prekursorskog proteina (APP) enzimima β-sekretaza i ɣ-sekretaza. Inhibitori β i ɣ - sekretaza mogli bi imati značajnu ulogu u liječenju Alzheimerove bolesti. Ranije je bilo prisutno mišljenje da β- amiloidni peptid ne nastaje u normalnim stanicma, međutim novija istraživanja pokazala su da je on proizvod metabolizma, ali da se razgrađuje i otklanja iz

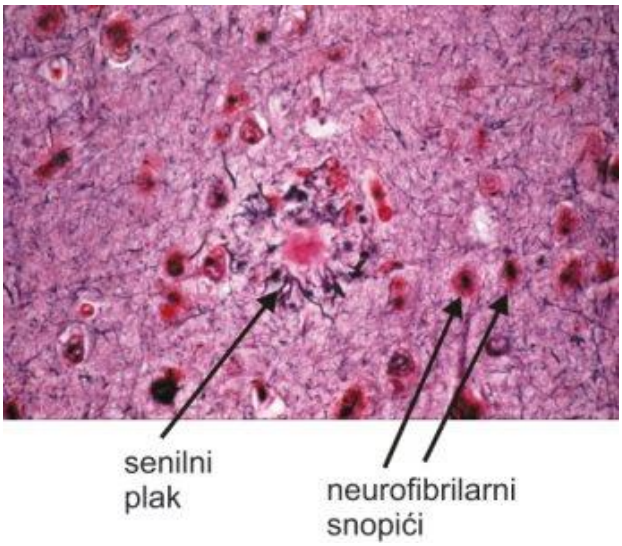
stanica. Poremećaj ravnoteže između sinteze i razgradnje β- amiloidnog peptida je osnova neurodegeneracije kod Alzheimerove bolesti. Oksidrane i nitrirane proteine otklanjaju proteasomi, a njihova inhibicija omogućava akumulaciju patoloških proteina i dovodi do oksidativnog stresa. Proizvodnja patoloških proteina može preopteretiti proteasome. Aktivnost proteosoma pokazuje tendenciju opadanja sa starenjem. Jedan od mehanizama kojim reaktivni oblici kisika pokreću proces neurodegeneracije je direktna ili indirektna inaktivacija proteosoma (Keller i sur.,2000).

### 3.2. Patohistološke promjene kod Alzheimerove bolesti

Popratne patohistološke promjene koje se događaju kod oboljelih od Alzheimerove bolesti jesu amiloidni (senilni) plakovi i neurofibrilarni čvorovi.

Amiloidni (senilni) plakovi su ovalne mikroskopske lezije u izvanstaničnom prostoru mozga, sa centralnom proteinskom jezgrom sastavljenom od fibrilarnog proteina, β-amiloidnog peptida, koja je okružena distrofičnim živčanim završecima.

Neurofibrilarni čvorovi (snopići) koji su lokalizirani u samim neuronima, sastavljeni su uglavnom od helikalnih filamenata hiperfosforiliranog tau proteina (Slika 4). Tau protein se normalno nalazi u aksonima vezan za mikrotubule i važan je za sinaptičku transmisiju. Hiperfosforilacija tau proteina dovodi do razgradnje mikrotubula i poremećaja sinapsi. Akumulacija tau proteina u neuronima nije specifična baš za Azheimerovu bolest, već se može naći i kod drugih oblika demencija i neurodegenerativnih oboljenja. Senilni plakovi i neurofibrilarni čvorovi su vjerojatno posljedica, a ne uzrok bolesti (Hashioka i sur., 2005).



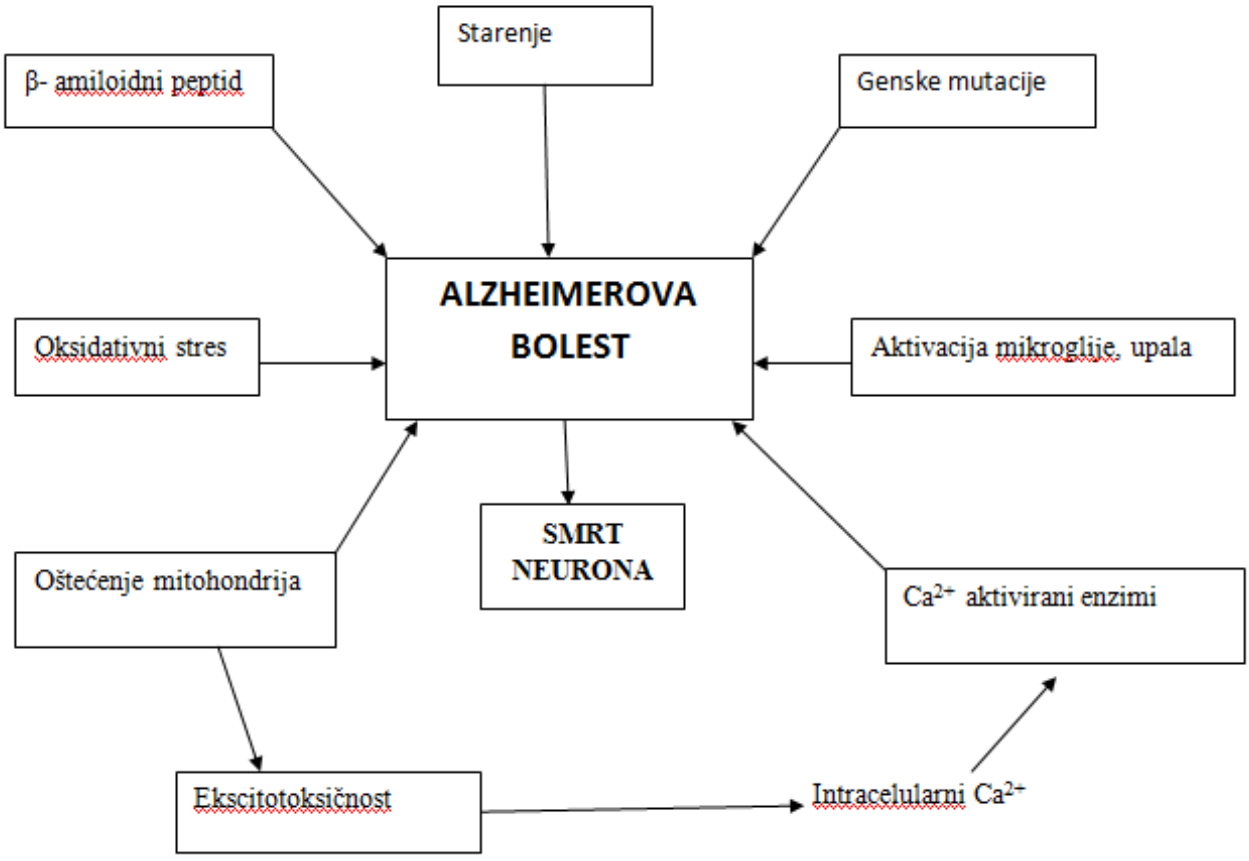

Slika 4. Amiloidni(senilni) plak i neurofibrilarni čvorovi (snopići) (Izvor: preuzeto iz Malnar i sur., Medicina 2009; 45(3): 234-243.)

### 3.3. Oksidativni stres u patogenezi Alzheimerove bolesti

Tkivo mozga u pacijenata s Alzheimerovom bolesti izloženo je oksidativnom stresu tijekom bolesti. Budući da oksidativni stres karakterizira neravnoteža u radikalnoj proizvodnji reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) i antioksidativne obrane, obje imaju značajnu ulogu u procesu neurodegeneracije povezane s dobi i kognitivnim padom. (Sayre i sur.,2008). Dokaz o oksidacijskom stresu u Alzheimerovoj bolesti očituje se kroz visoku razinu oksidiranih proteina, naprednih proizvoda za glikaciju, produkata krajnje peroksidacije lipida, stvaranja toksičnih vrsta, kao što su peroksidi, alkoholi, aldehidi, slobodni karbonini, ketoni, kolesteroli i mitohondrijska DNA (Lovell i sur.,2007). Smanjenje pamćenja uzrokovano starošću povezano je sa smanjenjem obrambenog mehanizma antioksidansa u mozgu i plazmi (Berr, 2000). Važan aspekt antioksidacijskog sustava obrane je ekvivalentni glutation koji smanjuje nisku molekularnu masu, što uzrokuje endogeni redoksni potencijal u stanici (Thornalley, 1998). Najvažnija funkcija glutationa je da doniraju elektrone ROS-u i tako ih uklanjaju. Intracelularna glutation (GSH) koncentracija smanjuje se s dobi u različitih životinjskih modela, a također se smanjuje u starijim područjima mozga sisavaca, uključujući hipokampus. (Wang i sur.,2003 ; Zhu i sur.,2006). Smanjenje GSH dovodi do situacije u kojoj brzina proizvodnje ROS prelazi sposobnost antioksidansa, stvarajući situaciju koja pogoduje oksidativnom stresu. Daljnji razlog oksidativnog stresa uzrokuje neravnoteža između radikalnih detoksificirajućih enzima u Alzheimerovoj bolesti. (Gsell i sur., 1995).

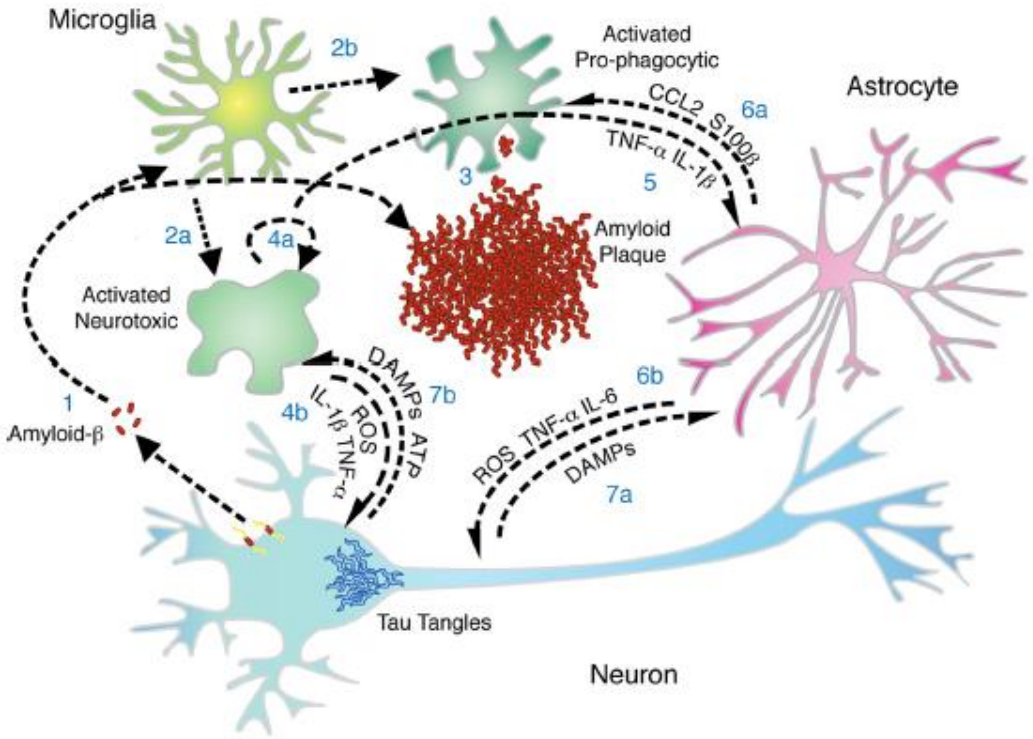
### 3.4. Patogeneza Alzheimerove bolesti

Patogeneza Alzheimerove bolesti je multifaktorijalna. Pored starenja, značajna je uloga genetičkih faktora, oksidativnog stresa, aktivacije mikroglijalnih stanica, poremećaja mitohondrija, ekscitotoksičnosti. (Slika 5). Oksidativni stres i β- amiloidni peptid su signali koji aktiviraju mikrogliju, što je popraćeno oslobađanjem citokina i inflamatornom reakcijom. Oksidativni stres se prepliće s drugim mehanizmima bolesti. Iako je brojnim eksperimentalnim i kliničkim studijama dokazana uloga oksidativnog stresa u patogenezi Alzheimerove bolesti, nedovoljno je istraženo je li oksidativni stres uzrok ili posljedica bolesti i kakav je odnos između oksidativnog stresa i drugih aspekata patogeneze ovog neurodegenerativnog oboljenja (Connor i sur., 2001).




Slika 5.: Patogeneza Alzheimerove bolesti (Izvor: Preuzeto i prilagođeno iz rada "Jovanović Z. Neurodegeneracija i Alzheimerova bolest").

## 4. Imunološki odgovor u procesu neurodegeneracije




Slika 6.: Upala u Alzheimerovoj bolesti**:** Postoji složena međusobna veza između posrednika upale na mjestima amiloidnog taloženja u Alzheimerovoj bolesti (AD). **(1)**- β- amiloidni peptid tvori agregate i aktivira mikrogliu. Mikroglia se mijenja iz razgranatog u aktivirani oblik, koji može biti **(2a)** neurotoksičan, može proizvoditi ROS, IL-1β i TNF-α, ili može biti **(2b)** profagocitni. **(3)** Fagocitna mikroglia čisti amiloid dok **(4a)** neurotoksična mikroglia izlučuje faktore koji djeluju autokrinim putem za ojačavanje/održavanje upalnog fenotipa i **(4b)** tvari koje izravno oštećuju neurone. **(5)** Faktori koje luči mikroglia stimuliraju odgovor kod astrocita koji mogu **(6a)** poslati povratne informacije mikrogliji ili **(6b)** djeluju na neurone koji mogu biti neurotoksični ili neurotrofični. Neuroni, kao odgovor na ozljedu od strane tau čvorova ili neurotoksičnih ROS i citokina, mogu umrijeti i otpuštati DAMP i ATP koji utječu na upalni fenotip **(7a)** astrocita i **(7b)** mikroglia. (Preuzeto i modificirano iz rada: The role of the immune system in neurodegenerative disorders: Adaptive or maladaptive?, Doty, Guillot-Sestier, Town, 2014).

### 4.1 Faktori imunološkog odgovora unutar CNS-a

Upala igra izuzetno bitnu ulogu u zdravlju. Kontrola ekspresije izlučenih upalnih molekula i kaskadne reakcije do određene vrste stanica ključni su faktori u fiziološkoj regulatornoj strategiji. Rezidentne stanice imunosnog sustava u CNS-u uključuju mikroglija stanice i astrocite. Mikroglija su jedine CNS stanice hematopoetskog podrijetla. Rano u embrionalnom razvoju, mijeloidni progenitori mijenjaju se u primitivne makrofagne progenitore u žumanjku (Ginhoux i sur., 2010). Kasnije, te stanice ulaze u CNS, gdje se mijenjaju u zrele mikroglija stanice koje imaju mogućnost lokalnog širenja i održavanja populacije fagocitnih monocita (Ajami i sur., 2007; Elmore i sur., 2014). U fiziološkim uvjetima, postoji nekoliko vrsta morfološki različitih mikroglija stanica s vrlo mobilnim procesima optimiziranim za uzorkovanje CNS-a. (Nimmerjahn i sur., 2005). U fiziološkim uvjetima, mikroglije su osnovne stanice neuronske i sinaptičke funkcije (Wake i sur., 2009), te kontroliraju sinaptičko obrezivanje (Schafer i sur., 2012; Stevens i sur., 2007). Brojne funkcije mikroglija stanice imaju u razvoju i procesu održavanja homeostaze (Salter i Beggs, 2014; Schwartz i sur., 2013). Nakon otkrivanja mikrobnih patogena ili endogenih opasnih signala, mikroglije se prebacuju od razgranatog do klasično aktiviranog stanja s pratećim promjenama u morfologiji, funkciji i transkripcijskom repertoaru (Hanisch i Kettenmann, 2007). Druga populacija glija stanica koja je središte neuroprotekcije i homeostaze mozga su astrociti. To su višenamjenske stanice, koje su izvedene iz neuroektoderma i imaju bitnu ulogu u razvoju neuronskih krugova i sinaptičkom obrezivanju (Chung i sur., 2013). Kada se aktiviraju podražajima takvim kao što su urođeni imunosni modulatori, citokini, neurotransmiteri, hipoksija, astrociti oslobađaju citokine i druge imunosne signalne molekule. Zajedno s mikroglija stanicama, ove imunosne molekule posreduju u razvoju upalne reakcije koje mogu biti korisne ili štetne u neurodegenerativnim bolestima (Colangelo i sur., 2014).

Opća dogma da je 'CNS imunitetno privilegiran', što podrazumijeva da periferne imunološke stanice ne prelaze krvno moždanu barijeru (eng. **b**lood **b**rain **b**arrier, BBB) i ne mogu prodrijeti u CNS, je revidirana u posljednjih nekoliko godina. Pod uvjetima stabilnog stanja u zdravih pojedinaca, krvno moždana barijera koja okružuje mikrovaskularni i epitelni krvno-cerebrospinalni likvor, spriječava prolaz perifernih imunoloških stanica u parenhim CNS-a. (Engelhardt i Ransohoff, 2012; Ransohoff i Cardona, 2010).

Kao odgovor na akutne ozljede ili neurodegenerativne bolesti, periferni makrofagi mogu infiltrirati u CNS, proći kroz krvno-cerebrospinalnu likvor barijeru, te pomoći u liječenju (Shechter i sur., 2009; Simard i sur., 2006; Town i sur., 2008; Schwartz i sur., 2013). Osim

toga, limfociti su glavna komponenta cerebrospinalnog likvora te mogu prijeći krvno-cerebrospinalnu likvor barijeru, ali ne prodiru aktivno u parenhim CNS-a pod ravnotežnim, zdravim uvjetima (Liblau i sur, 2013; Ransohoff i Engelhardt, 2012; Schwartz i sur., 2013). Većina tih limfocita su $CD4^+$ T stanice s karakteristikama središnjih i efektorskih memorijskih T stanica (Ransohoff i Engelhardt, 2012). Ove stanice imaju ulogu u homeostazi reguliranjem neurogeneze (Ziv i sur., 2006) i plastičnost mozga (Kipnis i sur., 2004), te mogu infiltrirati parenhim CNS-a tijekom upalnih procesa potaknutih ozljedama tkiva i bolesti (Ransohoff i Brown, 2012; Schwartz i sur., 2013; Town i sur., 2005).

### 4.2. Mehanizam imunološkog odgovora u CNS-u

Velik dio onoga što je poznato vezano za mehanizam signalizacije imunosnog odgovora je otkriveno istraživanjima urođenih imunoloških odgovora na mikrobne patogene. U zdravom stanju, upalne molekule su transkripcijski inhibirane, ali se aktiviraju nakon što započne upalni proces. Upalna reakcija se aktivira otkrivanjem patogen-povezanog molekularnog modela (eng. **p**athogen-**a**ssociated **m**olecular **p**attern, PAMP) od strane embrionalnih PRRs-a (eng. **p**attern **r**ecognition **r**eceptors (Takeuchi i Akira, 2010). Jedna klasa PRR-a su receptori poput Toll-like receptora (TLR), koji su specijalizirani za otkrivanje širokog raspona PAMP-a koji se ne nalaze u organizmu domaćina (Kawai i Akira, 2010; Uematsu i Akira, 2008). Ovi receptori se izražavaju na stanicama koje imaju središnju ulogu u upalnom odgovoru, uključujući makrofage i mikroglija stanice. Osim stranih epitopa, PRR-ovi mogu odgovoriti na molekule domaćina, nazvane DAMP (eng, **d**amage-**a**ssociated **m**olecular **p**atterns) (Newton i Dixit, 2012). DAMP se može osloboditi nekrotičnim stanicama ili kao posljedica patogenih stanja i pretpostavlja se da vjerojatno ima veću ulogu u starijoj dobi (Shimada i sur., 2012). Uz PRR, mikroglije i astrociti eksprimiraju veliki broj purinergijskih receptora koji su sposobni reagirati na ekstracelularne nukleotide (npr. ATP ili UTP) i nukleozide (npr. adenozin) oslobođene iz stanice nakon ozljede ili smrti (Di Virgilio i sur., 2009). Aktivacija PRR-a putem prepoznavanja PAMP-a inicira nekoliko puteva prijenosa signala koji kontroliraju različite procese transkripcije koji rezultiraju visoko reguliranim upalnim odgovorima. Upalni odgovor često je karakteriziran aktivacijom broja obitelji transkripcijskih faktora uključujući NF-kB, aktivator protein-1 (AP-1), c-AMP, protein za vezanje elementa odgovora (CREB), CCAAT / pojačivač (C / EBP) i IRF. Kombinatorna aktivacija transkripcijskih puteva rezultira ekspresijom specifičnih genetskih podskupina. Međutim, mehanizmi specifičnosti gena nisu dobro uspostavljeni te je potrebno više posla da se

dešifriraju molekularni koraci u transkripcijskoj aktivaciji ključa upalnih medijatora. Ekspresija specifičnih citokina i aktivacija kemokinskih mreža može riješiti ili provoditi patologiju i specifične efektore za svaki scenarij bolesti. Aktivacija imunološkog signaliziranja mikroglija dovodi do izlučivanja upalnih molekula i ekspresije brojnih imunoloških receptora koji mogu dodatno modulirati njihov fenotip. Čini se da je taj autokrini fenomen osobito važan za mikroglijalne stanice i da modulira odgovore na fagocitozu. Fagocitoza u mikroglijama javlja se tijekom razvoja CNS-a, te je neophodna za normalan razvoj mozga jer uklanja mrtve neurone i nakupljene proteine (Zabel i Kirsch, 2013). Aktivacija kompletne kaskade, purinergijskih receptora i TREM2 / TYROBP kompleksa receptora ima sposobnost reguliranja mikroglijske fagocitoze neurona tijekom razvoja i homeostaze. (Schafer i sur., 2012; Schwartz i sur., 2013; Stevens i sur., 2007). Konačno, ali neraskidivo vezani uz upalne reakcije u CNS-u, su faktori koji narušavaju i rješavaju neuro-upale. Mnogi negativni mehanizmi povratne sprege identificirani u CNS-u djeluju na ublažavanje upale. Otkrivene protuupalne molekule, poput transforming growth factor-beta (TGF-β) i interleukin 10 (IL-10) izlučuju se zajedno s pro-upalnim citokinima i kemokinima. Inhibitori upalne transmisije signalnih puteva, uključujući supresore signalizacije citokina (SOCS) i transkripcijske modulatore kao što je aktiviranje faktora transkripcije 3 (ATF3) i nuklearnog faktora eritroid 2 povezanog s faktorom 2 (NRF2), također se mogu inducirati tijekom neuroimunog odgovora (Glass i sur., 2010). Složenost tih regulatornih kaskada mogu se svesti na čvorove interakcije, od kojih su mnogi vjerojatno manjkavi kao posljedica genetike, starenja i bolesti. Ovdje leži izazov razumijevanja neuro-upala i neurodegenerativnih bolesti.

## 5. Zaključak

Neurodegenerativne bolesti su česte. Razne demencije, Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest i Multipla skleroza napadaju živčane sustave, otežavaju i ograničavaju njihovo funkcioniranje i drastično kvare kvalitetu života oboljelih, kao i ljudi koji se o njima brinu. Uzroci su mnogobrojni i još nedovoljno razjašnjeni – od priona, upala, trauma, neravnoteže neurotransmiterskih sustava, autoimunih defekata, genetske predispozicije, do zagađenja iz okoliša i akumulirane oksidativne štete. Za oblikovanje i razvoj mozga izuzetno je važan imunološki sustav koji je podložan promjenama tijekom godina. Zbog tih promjena dolazi do gubitka regulacije imunih odgovora u zdravom mozgu što uključuje velike neuronske gubitke te nastupa kognitivna ili motorička disfunkcija. Temeljni homeostatički mehanizam održavanja ustrojbene i djelatne cjelovitosti tkiva jeste upala. Na važnost upalne reakcije kao obrambenog mehanizma upućuje nedjelotvornost određenih imunosupresiva koji zaustavljajući upalnu reakciju sprječavaju obrambenu reakciju organizma na štetne učinke upalnog čimbenika što u konačnici rezultira oštećenjem tkiva i organa. Ova činjenica kao i spoznaja o štetnosti prejako naglašenog imunosnog odgovora po tkivo vlastitog organizma, upućuje na vrlo složenu interakciju odgovarajućih upalnih medijatora kako u lokalnim tako i u sustavnim upalnim reakcijama, bez obzira na vremensko trajanje i etiološke čimbenike upale. Stoga samo precizna interakcija lokalno i sustavno oslobođenih upalnih medijatora čini upalu homeostatičkim mehanizmom. Neurodegenerativne bolesti su neizlječive jer se propali neuroni ne mogu nadoknaditi, ali postojeće farmakološke terapije pokušavaju usporiti štetu i olakšati simptome, katkad uz neugodne nuspojave.

## 6. Literatura


Ajami, B., Bennett, J.L., Krieger, C., Tetzlaff, W., Rossi, F.M.V., 2007. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. Nat. Neurosci. (10), 1538–1543.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2010. The global economic impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2010.

Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 2010; 129:154–69.

Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. Biofactors. 2000; 13(1-4):205-9.

Chung KK, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide. S-nitrosylation and neurodegeneration. Cell Mol Biol 2005;51:247-54.

Chung, W.-S., Clarke, L.E., Wang, G.X., Stafford, B.K., Sher, A., Chakraborty, C., Joung, J., Foo, L.C., Thompson, A., Chen, C., Smith, S.J., Barres, B.A., 2013. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. Nature 504, 394–400.

Colangelo, A.M., Alberghina, L., Papa, M., 2014. Astrogliosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. Neurosci. Lett. 10.1016/j.neulet.2014.01.014.

Connor JR, Milward EA, Moalem S, Sampietro M, Boyer P, Percy ME, et al. Is hemochromatosis a risk factor for Alzheimer's disease? J Alzheimers Dis 2001;3:471-7.

Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans* 2011; 39:945–53.

Di Virgilio, F., Ceruti, S., Bramanti, P., Abbracchio, M.P., 2009. Purinergic signalling in inflammation of the central nervous system. Trends Neurosci. 32, 79–87.

Elmore, M.R.P., Najafi, A.R., Koike, M.A., Dagher, N.N., Spangenberg, E.E., Rice, R.A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B.L., Green, K.N., 2014. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. Neuron 82, 380–397.

Elsevier B. V., 2014, "Neuroimmunology in Health And Disease"

Engelhardt, B., Ransohoff, R.M., 2012. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers. Trends Immunol. 33, 579–589.

Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanism involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. Ann Neurol 1992;32:522-7.

Freeman, W. H., 2012, "Biochemistry".

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M.F., Conway, S.J., Ng, L.G., Stanley, E.R., Samokhvalov, I.M., Merad, M., 2010. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. Science 330, 841–845.

Glass, C.K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M.C., Gage, F.H., 2010. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell 140, 918–934.

Gsell W, Conrad R, Hickethier M, Sofic E, Frölich L, Wichart I, Jellinger K, Moll G, Ransmayr G, Beckmann H. Decreased catalase activity but unchanged superoxide dismutase activity in brains of patients with dementia of Alzheimer type. J Neurochem. 1995 Mar; 64(3):1216-23.

Hanisch, U.-K., Kettenmann, H., 2007. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. Nat. Neurosci. 10, 1387–1394.

Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298-300.

Hashioka S, Monji A, Ueda T, Kanba S, Nakanishi H. Amyloid-beta fibril formation is not necessarily recquired for microglial activation by the peptides. Neurochem Int 2005;47:369-76.

I. Andreis, D. Batinić, F. Čulo, D. Grčević, M. Marušić, M. Taradi, D. Višnjić: Imunologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2004.

José Manuel Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, Course of Introduction to the Swine Immunology, 2001.

Jovanović Z, Jovanović S; Otpornost nervnih ćelija na oksidativna oštećenja. Med Pregl 2011;64(7-8):386-91.

Jovanović Z. Oksidativni stres u patogenezi neurodegenerativnih oboljenja. Med Čas 2011;45(1):16-23.

Kawai, T., Akira, S., 2010. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. 11, 373–384.

Keller JN, Huang FF, Dimayuga ER, Maragos WF. Dopamine induces proteasome inhibition in neural PC12 cell line. Free Radic Biol Med 2000;29:1037-42.

Kevin R. Doty, Marie-Victoire Guillot-Sestier, Terrence Town, 2014, The role of the immune system in neurodegenerative disorders: Adaptive or maladaptive?.

Kipnis, J., Cohen, H., Cardon, M., Ziv, Y., Schwartz, M., 2004. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 101, 8180–8185.

Liblau, R.S., Gonzalez-Dunia, D., Wiendl, H., Zipp, F., 2013. Neurons as targets for T cells in the nervous system. Trends Neurosci. 36, 315–324.

Long-Smith, C.M., Sullivan, A.M., Nolan, Y.M., 2009. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. Prog.

Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. Nucleic Acids Res. 2007; 35(22):7497-504.

Malnar et al. Medicina 2009; 45(3): 234-243.

Medicinski priručnik za pacijente, 2002., gl. ur. Željko Ivančević, izdavač: Placebo

Newton, K., Dixit, V.M., 2012. Signaling in innate immunity and inflammation. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 4, a006049.

Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., Helmchen, F., 2005. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. Science 308, 1314–1318.

Prokop, S., Miller, K.R., Heppner, F.L., 2013. Microglia actions in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 10.1007/s00401-013- 1182-x.

Ransohoff, R.M., Brown, M.A., 2012. Innate immunity in the central nervous system. J. Clin. Investig. 122, 1164–1171.

Ransohoff, R.M., Cardona, A.E., 2010. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. Nature 468, 253–262.

Ransohoff, R.M., Engelhardt, B., 2012. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. Nat. Rev. Immunol. 12, 623–635.

Salter, M.W., Beggs, S., 2014. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. Cell 158, 15–24.

Sargsyan, S.A., Monk, P.N., Shaw, P.J., 2005. Microglia as potential contributors to motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. Glia 51, 241–253.

Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. Chem Res Toxicol. 2008 Jan; 21(1):172-88.

Schafer, D.P., Lehrman, E.K., Kautzman, A.G., Koyama, R., Mardinly, A.R., Yamasaki, R., Ransohoff, R.M., Greenberg, M.E., Barres, B.A., Stevens, B., 2012. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. Neuron 74, 691–705.

Schwartz, M., Kipnis, J., Rivest, S., Prat, A., 2013. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging?. J. Neurosci. 33, 17587–17596.

Shechter, R., London, A., Varol, C., Raposo, C., Cusimano, M., Yovel, G., Rolls, A., Mack, M., Pluchino, S., Martino, G., Jung, S., Schwartz, M., 2009. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. PLoS Med. 6, e1000113.

Simard, A.R., Soulet, D., Gowing, G., Julien, J.-P., Rivest, S., 2006. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. Neuron 49, 489–502.

Stevens, B., Allen, N.J., Vazquez, L.E., Howell, G.R., Christopherson, K.S., Nouri, N., Micheva, K.D., Mehalow, A.K., Huberman, A.D., Stafford, B., Sher, A., Litke, A.M., Lambris, J. D., Smith, S.J., John, S.W.M., Barres, B.A., 2007. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. Cell 131, 1164–1178.

Takeuchi, O., Akira, S., 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 140, 805–820.

Tanja Dujić, mr. sc., "Biomarkeri neuroloških bolesti", 2014.

Thornalley PJ. Glutathione-dependent detoxification of alpha-oxoaldehydes by the glyoxalase system: involvement in disease mechanisms and antiproliferative activity of glyoxalase I inhibitors. Chem Biol Interact. 1998 Apr 24; 111-112():137-51.

Town, T., Laouar, Y., Pittenger, C., Mori, T., Szekely, C.A., Tan, J., Duman, R.S., Flavell, R.A., 2008. Blocking TGF-beta-Smad2/3 innate immune signaling mitigates Alzheimer-like pathology. Nat. Med. 14, 681–687.

Town, T., Tan, J., Flavell, R.A., Mullan, M., 2005. T-cells in Alzheimer's disease. Neuromolecular Med. 7, 255–264.

Uematsu, S., Akira, S., 2008. Toll-like receptors (TLRs) and their ligands. Handb. Exp. Pharmacol., 1–20.

Wake, H., Moorhouse, A.J., Jinno, S., Kohsaka, S., Nabekura, J., 2009. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. J. Neurosci. 29, 3974–3980.

Wang H, Liu H, Liu RM. Gender difference in glutathione metabolism during aging in mice. Exp Gerontol. 2003 May; 38(5):507-17.

Zabel, M.K., Kirsch, W.M., 2013. From development to dysfunction: microglia and the complement cascade in CNS homeostasis. Ageing Res. Rev. 12, 749–756.

Zhu Y, Carvey PM, Ling Z. Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain. Brain Res. 2006 May 23; 1090(1):35-44.

**Internetske stranice:**

Web 1: http://neurologiacroatica.com

Web 2: http://www.neurodegenerationresearch.eu

Web 3: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/poremecaji-imunoloskog-sustava/biologija-imunoloskog-sustava/imunost-i-imunoloski-odgovor

Web 4: http://www.sanidadanimal.info/cursos/inmun/septimo1.htm