

DOI: 10.13376/j.cbls/2017067

文章编号: 1004-0374(2017)05-0501-06

# 星形胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及其分子机制

章 玲, 张 衡, 孙秉贵\*

(浙江大学医学院神经科学研究所, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 杭州 310058)

**摘 要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种多因素导致的神经退行性疾病。随着社会的老龄化, 阿尔茨海默病的发病率呈逐渐上升的趋势, 给患者以及社会带来极大的生理痛苦和经济负担。星形胶质细胞在中枢神经系统中数量最多、分布最广, 对神经元有营养支持作用, 并且还能够调控神经元的活性。在 AD 的病理情况下, 星形胶质细胞能参与 A $\beta$  代谢影响老年斑的形成, 分泌多种炎症因子和趋化因子参与 AD 的病理进程, 并且还能通过影响突触谷氨酸循环来调节神经元的活性。近年来, 星形胶质细胞在 AD 的病理生理机制中的作用受到越来越多的关注。现就星形胶质细胞在 AD 发病机制中的作用进行综述。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 星形胶质细胞;  $\beta$ -淀粉样蛋白

中图分类号: R742 文献标志码: A

## Role of astrocytes in Alzheimer's disease and the underlying molecular mechanisms

ZHANG Ling, ZHANG Heng, SUN Bing-Gui\*

(Key Laboratory of Medical Neurobiology of Health of China, Institute of Neuroscience,  
School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease resulting from multiple factors. With the ageing of our society, the incidence of AD is rising. As a result, severe physical pain and social burden will be brought. Astrocytes, the most abundant and widely distributed neuroglial cells in the brain, play a critical role in providing trophic support to neurons and regulating the activities of neurons. In the AD pathogenesis, astrocytes can participate in the metabolism of A $\beta$  to affect the formation of senile plaques, secrete a variety of inflammatory cytokines and chemokines and can also affect the activity of neurons by affecting the synaptic glutamate recycle. In recent years, more and more attention has been paid to the role of astrocytes in the pathophysiology of AD. Here, we review the recent progress on the possible mechanisms of astrocytes in the development and progress of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; astrocytes;  $\beta$ -amyloid protein

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 属于中枢神经系统退行性疾病, 是老年人群痴呆最常见的形式<sup>[1]</sup>。AD 主要的临床表现为意识模糊、记忆减退、认知功能障碍和社交障碍, 其病理特征包括神经元和突触丢失、脑内  $\beta$ -淀粉样蛋白斑块 ( $\beta$ -amyloid plaques, 又称老年斑) 沉积、神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 以及胶质细胞增生和炎症反应等<sup>[2]</sup>。其中老年斑是 AD 的主要病理特征之一, 它主要由 A $\beta$  在脑内聚集而形成<sup>[3]</sup>。AD 的病程进展与 A $\beta$  沉积引起的脑内炎症以及神经毒性作用密切

相关。

神经胶质细胞又称胶质细胞, 广泛分布于中枢神经系统和周围神经系统中。在人脑中, 胶质细胞占细胞总数目的 50% 左右, 具有维持中枢神经系统内稳态、支持和保护神经元、参与免疫应答、调节神经递质代谢、影响突触传导等作用。在 AD 的

收稿日期: 2016-09-28; 修回日期: 2016-11-02

基金项目: 浙江省自然科学基金杰出青年基金项目 (LR13H090001)

\*通信作者: E-mail: bsun@zju.edu.cn

早期,胶质细胞变得脆弱并且失去平衡、保护和防御功能。越来越多的证据表明,胶质细胞参与AD的发病过程并且在AD发病机制中具有重要作用。中枢神经系统中的胶质细胞包括星形胶质细胞、小胶质细胞以及少突胶质细胞。其中,星形胶质细胞是中枢神经系统中分布最广泛、表达最丰富、体积最大的胶质细胞,因其用银染呈星形而得名。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞的骨架蛋白,被公认为星形胶质细胞的特征性标记物。星形胶质细胞在大脑内具有重要的代谢和支持作用,包括调节离子环境、参与血脑屏障的形成以及调节突触活性。星形胶质细胞的活化又称反应性胶质增生,是中枢神经系统在许多病理生理情况下的常见反应,表现为星形胶质细胞强烈增殖、胞体肥大肿胀、突起增多延长、GFAP表达增强等<sup>[4]</sup>。活化的星形胶质细胞能够释放各种各样的胞外分子,包括炎症因子、趋化因子以及各种神经营养因子。这些因子可以产生神经保护作用(如白细胞介素-6(IL-6),转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等细胞因子)或者神经毒性(例如白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ))<sup>[5]</sup>。近年来,越来越多的证据表明,星形胶质细胞参与AD的发生和发展,但星形胶质细胞在AD发生发展中的确切作用仍不清楚,本文将从4个方面就星形胶质细胞在AD中的作用进行综述。

## 1 星形胶质细胞在A $\beta$ 产生和清除中的作用

近年来,研究发现AD患者大脑中老年斑的主要成分 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$  amyloid, A $\beta$ )可能是该病发病机制中的起始因素和关键环节。A $\beta$ 是APP(amyloid precursor protein)经酶切后产生的一个肽段。根据是否能产生A $\beta$ ,APP在体内有 $\alpha$ 分泌酶和 $\beta$ 分泌酶两条代谢途径<sup>[6]</sup>。正常人体内,APP先由 $\alpha$ 分泌酶水解生成 $\alpha$ APPs和C83,后者在 $\gamma$ 分泌酶的作用下,进一步降解为P342或P340,该途径是APP代谢的主要途径;在 $\beta$ 分泌酶代谢途径中,APP首先经 $\beta$ 分泌酶水解生成 $\beta$ APPs和C99,后者在 $\gamma$ 分泌酶作用下,产生37~43个氨基酸残基不等的A $\beta$ 片段和另一胞内片段AICD(APP intracellular domain)。虽然A $\beta$ 42只占A $\beta$ 总量的10%,但由于A $\beta$ 42具有很强的聚集倾向和神经细胞毒性,易形成极难溶解的沉淀,被认为是致使AD发病的主要物质<sup>[7]</sup>。

在AD中,活化的星形胶质细胞会聚集在老年

斑周围,已有实验证实老年斑的形成与活化的星形胶质细胞密切相关<sup>[8]</sup>。正常情况下,中枢神经系统内的A $\beta$ 主要由神经元产生,通过吞噬细胞的吞噬、酶降解、受体转导等途径清除<sup>[9]</sup>。当A $\beta$ 产生增多或清除减少时,可溶性的A $\beta$ 异常聚集形成不可溶的A $\beta$ 纤维并沉积在脑实质中形成老年斑。然而,近年来研究发现,激活状态下的星形胶质细胞也可以产生A $\beta$ 。Angelova和Abramov<sup>[10]</sup>研究发现,在AD炎症反应中,TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 共同刺激星形胶质细胞的活化,导致其A $\beta$ 分泌增多,最终提高脑内A $\beta$ 的含量。这些A $\beta$ 又可以反过来激活星形胶质细胞分泌更多的TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ ,进一步诱导 $\beta$ 分泌酶的表达升高,使APP剪切产生更多的A $\beta$ <sup>[11]</sup>。星形胶质细胞还可以被转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)激活,通过细胞因子使A $\beta$ 产生增加<sup>[12]</sup>。

星形胶质细胞在A $\beta$ 上所表现出的作用具有两面性。它除了能够产生A $\beta$ 外,还可以摄取和内化细胞外环境中的A $\beta$ ,并将这些A $\beta$ 进行降解,这表明星形胶质细胞具有神经保护作用<sup>[13-15]</sup>。已有大量报道指出,星形胶质细胞能够内化A $\beta$ 。例如在AD患者大脑中的星形胶质细胞内能够检测到A $\beta$ <sup>[16]</sup>。将荧光标记的星形胶质细胞移植到AD小鼠中,发现星形胶质细胞能够产生单核细胞趋化因子-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)并在其作用下向A $\beta$ 迁移并且清除A $\beta$ 。将星形胶质细胞培养在含有A $\beta$ 的AD小鼠脑片上,发现星形胶质细胞能和老年斑结合并且能够减少这些脑片中总的A $\beta$ 含量<sup>[17]</sup>。星形胶质细胞能够通过多种途径清除A $\beta$ <sup>[18]</sup>。星形胶质细胞表达多种能够摄取A $\beta$ 的转运蛋白,如低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)、清道夫受体(scavenger receptor B1, SCARB1)以及RAGE(receptor for advanced glycation end products)<sup>[19]</sup>。其中,LRP1能够高效地摄取A $\beta$ 单体,但是不能摄取A $\beta$ 寡聚体;SCARB1能够摄取纤维化的A $\beta$ <sup>[20]</sup>;RAGE能够摄取单体、寡聚体和纤维化的A $\beta$ <sup>[21]</sup>。除了转运蛋白,星形胶质细胞还能够通过溶酶体途径清除A $\beta$ 。溶酶体内含有多种A $\beta$ 降解酶,包括能够高效降解A $\beta$ 单体的胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)、脑啡肽酶(neprilysin, NEP)以及能够降解单体和纤维化的A $\beta$ 的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)<sup>[22-24]</sup>。血管紧张素转换酶-1(angiotensin converting enzyme-1, ACE-

1) 以及内皮素转换酶-2 (endothelin converting enzyme 2, ECE2) 能够抑制 NEP 对 A $\beta$  的降解<sup>[25]</sup>。对 Tg2576 AD 模型小鼠的研究发现, 聚集在老年斑附近的星形胶质细胞中 NEP 的含量明显上升, 但在 AD 患者中没有这种变化<sup>[24]</sup>。星形胶质细胞还能清除组织实质中的 A $\beta$ , 如星形胶质细胞可以向细胞外释放降解酶降解 A $\beta$ , 释放 ApoE 作为伴侣蛋白, 促进 LRP1 对 A $\beta$  的清除以及促进脑血管内皮细胞通过血脑屏障清除 A $\beta$ <sup>[26]</sup>。

目前已经发现淀粉样斑块相关蛋白 (amyloid plaque-associated proteins, AAPs) 能够调节星形胶质细胞对 A $\beta$  的摄取, 如  $\alpha$ 1-抗凝乳蛋白酶 ( $\alpha$ 1-antichymotrypsin, ACT)、载脂蛋白 E (ApoE) 以及血清淀粉样蛋白 P-补体 C1q (SAP-C1q)<sup>[27-29]</sup>。在 AD 患者大脑内, 活化的星形胶质细胞围绕在老年斑附近, 并且能够强烈地过表达 ACT, ACT 是一种急性期蛋白, 能够抑制 A $\beta$  的降解, 并作为一种神经毒素加速 tau 蛋白的磷酸化<sup>[30]</sup>。在 SAP-C1q 的作用下, 纤维化的 A $\beta$  比例上升, 寡聚化的 A $\beta$  摄取减少<sup>[27]</sup>。另一个与星形胶质细胞摄取 A $\beta$  相关的重要分子是脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL), LPL 在大脑中表达广泛。在 AD 中, LPL 在老年斑附近聚集并且作为桥接分子与表面硫酸化糖胺聚糖分子相互作用, 促进 A $\beta$  的摄取<sup>[31]</sup>。总的来说, 星形胶质细胞在清除脑内 A $\beta$  的过程中发挥着巨大作用, 但当星形胶质细胞内累积的 A $\beta$  到达一定阈值时会导致其死亡, 从而形成星形胶质细胞来源的斑块。和由神经元溶解产生的斑块相比, 星形胶质细胞来源的斑块更小, 主要分布在大脑皮层的分子层并且具有强烈的 GFAP 免疫反应<sup>[32]</sup>。

## 2 星形胶质细胞在AD炎症反应中的作用

神经炎症是 AD 大脑中的一个显著的特征, 炎症反应在调节疾病进展中起重要作用。AD 患者脑内的炎症反应即小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 星形胶质细胞的活化又具体表现为其数量增加、体积增大以及能动性增强。星形胶质细胞能够分泌多种炎症因子, 包括白细胞介素 (ILs)、干扰素 (IFNs)、肿瘤坏死因子 (TNFs)、一氧化氮 (NO) 等, 它们大部分对神经细胞有毒性作用, 能够使神经细胞凋亡或坏死<sup>[33]</sup>。目前人们广泛认为这些炎症因子参与的免疫反应与 AD 的病理进展密切相关。Morimoto 等<sup>[34]</sup>研究表明, 在 AD 大脑中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  以及 TGF- $\beta$  水平上升。IFN- $\gamma$  与 TNF- $\alpha$  或 IL- $\beta$  共同刺激星

形胶质细胞, 通过影响 APP 的糖基化促进 APP 的  $\beta$  切割产生 A $\beta$ <sup>[30]</sup>。BACE-1 是一种天冬氨酸蛋白酶, 全称为淀粉样前体蛋白  $\beta$  位点裂解酶 1 ( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleavage enzyme 1), 它参与 APP 的  $\beta$  剪切过程。有研究发现, 用 IFN- $\gamma$  处理 AD 模型小鼠的星形胶质细胞能够诱导 BACE-1 和淀粉样蛋白片段 sAPP $\beta$  的增多<sup>[35]</sup>。在 APP 转基因小鼠中敲除 TNF- $\alpha$  受体 1 (TNFR1) 基因后, BACE-1 启动子活性降低导致 BACE-1 表达减少, 从而减少了 APP 的  $\beta$  切割, 使 A $\beta$  的产生减少, 最终减少老年斑的产生和缓解认知功能障碍<sup>[36]</sup>。同时, He 等<sup>[37]</sup>研究表明,  $3 \times$  Tg AD 模型小鼠经脂多糖处理抑制 TNF- $\alpha$  信号通路后, 神经元内的淀粉样蛋白片段  $\beta$ -CTF 减少。以上证据表明, 星形胶质细胞产生的炎症因子可能通过影响脑内 APP 的  $\beta$  剪切来影响 A $\beta$  的产生, 从而参与到 AD 的病理进程中。

一氧化氮 (NO) 是一个带有自由基性质的多功能分子, 是在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的作用下, 利用 L-精氨酸、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和分子氧合成的。NOS 主要分为两种亚型, 即组成型 NOS (CNOS) 和诱导型 NOS (iNOS)。其中诱导型 NOS 主要存在于巨噬细胞、中性粒细胞和星形胶质细胞中。当发生感染或应激时, 多种炎症因子, 如 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  等能诱导星形胶质细胞中 iNOS 的表达, 促使星形胶质细胞释放高浓度的 NO, 高浓度的 NO 又会进一步使星形胶质细胞活化, 导致神经元去极化和谷氨酸盐释放增加, 继而产生神经兴奋性中毒<sup>[38]</sup>。

## 3 星形胶质细胞产生的趋化因子在AD中的作用

趋化因子是一类对白细胞游走和活化具有重要作用的蛋白超家族。趋化因子不仅在炎症反应中起重要作用, 还参与白细胞迁移的调控。最初对趋化因子的研究主要局限于免疫系统, 但是随着近年来对 AD 研究的不断深入, 其在神经系统中的作用不断受到重视, 并且许多趋化因子已被证实参与 AD 的进程。AD 发生后, 星形胶质细胞被激活并且分泌多种趋化因子, 在大脑中发挥着巨大作用。临床数据表明, AD 患者血清中 MCP-1、IL-8 水平上升; 而可溶性 fractalkine (CX3CL1)、CXCL12、CCL5 水平则下降<sup>[39-41]</sup>。AD 患者脑脊液中趋化因子的变化主要包括 MCP-1、IL-8 的上升以及 CXCL12 的下降<sup>[42]</sup>。

大量的临床数据表明, AD 患者血清及脑脊液 MCP-1 水平上调, 并且有研究发现 A $\beta$  诱发的脑血管内 MCP-1 表达上升可能与 JNK-AP1 信号通路有关<sup>[43]</sup>。Liu 等<sup>[40]</sup> 研究发现, A $\beta$  过度表达能够刺激星形胶质细胞合成分泌大量 MCP-1, 而高水平的 MCP-1 又会进一步促进炎症反应, 加速 A $\beta$  的聚集, 加剧 AD 的进程。近年来, MCP-1 已被作为生物标志物用来监视 AD 的进程。IL-8 是第一个被证实存在人类大脑中的趋化因子, 在 A $\beta$  和炎症因子的刺激下, 小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元均能够分泌产生 IL-8。IL-8 可能通过旁分泌或自分泌环路保护神经元并且调节神经元的功能<sup>[40]</sup>。虽然单独的 IL-8 不能改变神经元的存活, 但是它能够抑制 A $\beta$  诱导的神经凋亡, 增加神经元的脑源性营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的产生, 还参与 A $\beta$  引起的神经元损伤和胶质增生过程<sup>[44]</sup>。

#### 4 参与谷氨酸循环

在哺乳动物中, 谷氨酸是介导中枢神经系统快速兴奋性传导的一种重要递质, 能够参与到突触传递、突触可塑性、神经元生长和分化以及学习和记忆等多种过程中。同时, 谷氨酸也是一种潜在的神经毒素, 引起的兴奋毒性可能导致神经细胞的死亡。关于 AD 的发病机制, 除 A $\beta$  级联、tau 蛋白过度磷酸化、中枢胆碱能损伤、代谢障碍及自由基损伤等假说外, 兴奋性谷氨酸毒性也是一个备受关注的假说。星形胶质细胞的谷氨酸载体能从突触间隙摄取谷氨酸, 在谷氨酰胺合成酶的作用下, 转变成谷氨酰胺并释放到细胞外, 然后重新被神经元摄取, 转变成谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸进入新一轮的循环<sup>[45]</sup>。为了保持突触传递的敏感性, 突触间的谷氨酸必须被及时地清除。当星形胶质细胞的谷氨酸摄取受到抑制时, 谷氨酸持续刺激 NMDA 受体引起大量钙内流, 导致兴奋性毒性。谷氨酸合成酶在谷氨酸循环中发挥着重要作用。谷氨酸合成酶通过依赖 ATP 的谷氨酸氨化作用将谷氨酸转化成谷氨酰胺, 该酶主要存在于星形胶质细胞中, 在少突胶质细胞中少量存在, 神经元中不存在<sup>[46]</sup>。Le Prince 等<sup>[47]</sup> 研究发现, 在 AD 患者的颞叶皮层以及 3  $\times$  TgAD 小鼠的海马中谷氨酰胺合成酶的表达降低。在小鼠海马星形胶质细胞中, 谷氨酰胺合成酶表达的降低能够引起  $\gamma$ -氨基丁酸的缺失以及神经元的过度兴奋<sup>[48]</sup>。星形胶质细胞主要通过兴奋性氨基酸转运体 (excitatory amino acid transporters, EAATs) 和囊泡谷

氨酸转运体参与突触间的绝大多数谷氨酸摄取。谷氨酸摄取的不足会导致谷氨酸受体的过度刺激, 从而引起神经元的过度兴奋而死亡。研究表明, 在 AD 中存在着谷氨酸平衡异常的现象<sup>[49]</sup>。在 AD 患者脑内, 突触前膜和胶质细胞膜上的 EAATs 摄取谷氨酸减少或突触囊泡的谷氨酸胞体增多, 都可导致突触间隙的谷氨酸过量, 过量的谷氨酸引起突触后膜 NMDA 受体过度激活而产生兴奋性毒性, 导致神经细胞内钙超载和氧化应激以及神经元死亡<sup>[50]</sup>。Masliah 等<sup>[51]</sup> 研究表明, 在 AD 中星形胶质细胞特异的谷氨酸转运体 EAAT2 被氧化修饰且活性降低。

#### 5 总结与展望

AD 的发病机制错综复杂, 至今尚未完全阐明, 有效的治疗药物极其匮乏。因此, 进一步深入研究 AD 的病因和发病机制, 并在此基础上探索防治 AD 的新方法, 是目前亟需解决的问题。星形胶质细胞是大脑平衡系统中的中心环节, 它们通过多种途径为神经网络提供维护和防御。在 AD 患者大脑中, 星形胶质细胞增生活化并且聚集在老年斑周围。星形胶质细胞通过多种途径参与 AD 的发生发展。许多研究发现, 活化的星形胶质细胞不仅参与 A $\beta$  在脑内的沉积, 而且还会分泌产生多种炎症因子和趋化因子参与到 AD 的病理进程中; 同时, 星形胶质细胞还能参与突触间谷氨酸循环对神经元产生神经毒性作用, 进而影响 AD 的发生发展。星形胶质细胞在 AD 发病机制中的重要作用使其有望成为 AD 新的治疗靶点。

#### [参 考 文 献]

- [1] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362: 329-44
- [2] Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 77sr1
- [3] Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 32: 121-30
- [4] Tykhomyrov AA, Pavlova AS, Nedzvetsky VS. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): on the 45th anniversary of its discovery. *Neurophysiology*, 2016, 48: 54-71
- [5] Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*, 2009, 32: 638-47
- [6] Citron M, Diehl TS, Gordon G, et al. Evidence that the 42- and 40-amino acid forms of amyloid  $\beta$  protein are generated from the  $\beta$ -amyloid precursor protein by

- different protease activities. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 13170-5
- [7] Zhang YW, Thompson R, Zhang H, et al. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 2011, 4: 3
- [8] Guo L, Sawkar A, Zasadzki M, et al. Similar activation of glial cultures from different rat brain regions by neuroinflammatory stimuli and downregulation of the activation by a new class of small molecule ligands. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 975-81
- [9] Zhao J, O'Connor T, Vassar R. The contribution of activated astrocytes to A $\beta$  production: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neuroinflamm*, 2011, 8: 150
- [10] Angelova PR, Abramov AY. Interaction of neurons and astrocytes underlies the mechanism of A $\beta$ -induced neurotoxicity. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42: 1286-90
- [11] Sun YX, Jia JP. Microarray analysis of human primary astrocytes activated by  $\beta$  amyloid peptide and alpha1-antichymotrypsin. *Natl Med J Chn*, 2010, 90: 763-7
- [12] Li C, Zhao R, Gao K, et al. Astrocytes: implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8: 67-80
- [13] Thal DR. The role of astrocytes in amyloid  $\beta$ -protein toxicity and clearance. *Exp Neurol*, 2012, 236: 1-5
- [14] Nicoll JA, Weller RO. A new role for astrocytes:  $\beta$ -amyloid homeostasis and degradation. *Trends Mol Med*, 2003, 9: 281-2
- [15] Fu W, Shi D, Westaway D, et al. Bioenergetic mechanisms in astrocytes may contribute to amyloid plaque deposition and toxicity. *J Biol Chem*, 2015, 290: 12504-13
- [16] Nagele RG, D'Andrea MR, Lee H, et al. Astrocytes accumulate A $\beta$ 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer' disease brains. *Brain Res*, 2003, 971: 197-209
- [17] Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid- $\beta$  *in vitro* and *in situ*. *Nat Med*, 2003, 9: 453-7
- [18] Batarseh YS, Duong QV, Mousa YM, et al. Amyloid- $\beta$  and astrocytes interplay in amyloid- $\beta$  related disorders. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 338
- [19] Li Y, Cheng D, Cheng R, et al. Mechanisms of U87 astrocytoma cell uptake and trafficking of monomeric versus protofibril Alzheimer's disease amyloid- $\beta$  proteins. *PLoS One*, 2014, 9: e99939
- [20] Husemann J, Loike JD, Kodama T, et al. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) mediates adhesion of neonatal murine microglia to fibrillar  $\beta$ -amyloid. *J Neuroimmunol*, 2001, 114: 142-50
- [21] Villarreal A, Seoane R, Gonzalez Torres A, et al. S100B protein activates a RAGE-dependent autocrine loop in astrocytes: implications for its role in the propagation of reactive gliosis. *J Neurochem*, 2014, 131: 190-205
- [22] Son SM, Kang S, Choi H, et al. Statins induce insulin-degrading enzyme secretion from astrocytes via an autophagy-based unconventional secretory pathway. *Mol Neurodegen*, 2015, 10: 56
- [23] Yamamoto N, Tanida M, Ono Y, et al. Leptin inhibits amyloid  $\beta$ -protein degradation through decrease of neprilysin expression in primary cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445: 214-7
- [24] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 7-35
- [25] Pihlaja R, Koistinaho J, Kauppinen R, et al. Multiple cellular and molecular mechanisms are involved in human A $\beta$  clearance by transplanted adult astrocytes. *Glia*, 2011, 59: 1643-57
- [26] Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 241-52
- [27] Nielsen HM, Mulder SD, Belien JA, et al. Astrocytic A $\beta$ 1-42 uptake is determined by A $\beta$ -aggregation state and the presence of amyloid-associated proteins. *Glia*, 2010, 58: 1235-46
- [28] Mulder SD, Veerhuis R, Blankenstein MA, et al. The effect of amyloid associated proteins on the expression of genes involved in amyloid- $\beta$  clearance by adult human astrocytes. *Exp Neurol*, 2012, 233: 373-9
- [29] Veerhuis R, Van Breemen MJ, Hoozemans JM, et al. Amyloid  $\beta$  plaque-associated proteins C1q and SAP enhance the A $\beta$ 1-42 peptide-induced cytokine secretion by adult human microglia *in vitro*. *Acta Neuropathol*, 2003, 105: 135-44
- [30] Avila-Munoz E, Arias C. When astrocytes become harmful: functional and inflammatory responses that contribute to Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2014, 18: 29-40
- [31] Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, et al. Lipoprotein lipase is a novel amyloid  $\beta$ (A $\beta$ )-binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of A $\beta$  in astrocytes. *J Biol Chem*, 2011, 286: 6393-01
- [32] Nagele RG, D'Andrea MR, Lee H, et al. Astrocytes accumulate A $\beta$ 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer' disease brains. *Brain Res*, 2003, 971: 197-209
- [33] Medeiros R, LaFerla FM. Astrocytes: conductors of the Alzheimer' disease neuroinflammatory symphony. *Exp Neurol*, 2013, 239: 133-8
- [34] Morimoto K, Horio J, Satoh H, et al. Expression profiles of cytokines in the brains of Alzheimer's disease (AD) patients compared to the brains of non-demented patients with and without increasing AD pathology. *J Alzheimer's Dis*, 2011, 25: 59-76
- [35] Hong HS, Hwang EM, Sim HJ, et al. Interferon  $\gamma$  stimulates  $\beta$ -secretase expression and sAPP $\beta$  production in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 307: 922-7
- [36] Giuliani F, Vernay A, Leuba G, et al. Decreased behavioral impairments in an Alzheimer mice model by interfering with TNF- $\alpha$  metabolism. *Brain Res Bull*, 2009, 80: 302-8
- [37] He P, Zhong Z, Lindholm K, et al. Deletion of tumor necrosis factor death receptor inhibits amyloid  $\beta$  generation and prevents learning and memory deficits in Alzheimer's mice. *J Cell Biol*, 2007, 178: 829-41
- [38] Hu Q, Zhou D, Li X, et al. Renoprotective effects of propofol on the expression of inos protein in rats with ischemia reperfusion injury. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8:

- 776-80
- [39] Merino JJ, Muneton-Gomez V, Alvarez MI, et al. Effects of CX3CR1 and fractalkine chemokines in amyloid beta clearance and p-Tau accumulation in Alzheimer's disease (AD) rodent models: is fractalkine a systemic biomarker for AD. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13: 403-12
- [40] Liu C, Cui G, Zhu M, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 8342-55
- [41] Galimberti D, Schoonenboom N, Scarpini E, et al. Chemokines in serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Ann Neurol*, 2003, 53: 547-8
- [42] Correa JD, Starling D, Teixeira AL, et al. Chemokines in CSF of Alzheimer's disease patients. *Arq Neuropsiquiat*, 2011, 69: 455-9
- [43] Vukic V, Callaghan D, Walker D, et al. Expression of inflammatory genes induced by  $\beta$ -amyloid peptides in human brain endothelial cells and in Alzheimer's brain is mediated by the JNK-AP1 signaling pathway. *Neurobiol Dis*, 2009, 34: 95-106
- [44] Ashutosh, Kou W, Cotter R, et al. CXCL8 protects human neurons from amyloid- $\beta$ -induced neurotoxicity: relevance to Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 412: 565-71
- [45] Esposito Z, Belli L, Toniolo S, et al. Amyloid  $\beta$ , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track. *CNS Neurosci Therapeut*, 2013, 19: 549-55
- [46] Kulijewicz-Nawrot M, Sykova E, Chvatal A, et al. Astrocytes and glutamate homeostasis in Alzheimer's disease: a decrease in glutamine synthetase, but not in glutamate transporter-1, in the prefrontal cortex. *ASN Neuro*, 2013, 5: 273-82
- [47] Le Prince G, Delaere P, Fages C, et al. Glutamine synthetase (GS) expression is reduced in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurochem Res*, 1995, 20: 859-62
- [48] Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, et al. Age-dependent decrease in glutamine synthetase expression in the hippocampal astroglia of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model: mechanism for deficient glutamatergic transmission. *Mol Neurodegen*, 2011, 6: 55
- [49] Ben Haim L, Carrillo-de Sauvage MA, Ceyzeriat K, et al. Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 278
- [50] Francis PT. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psych*, 2003, 18: S15-21
- [51] Masliah E, Alford M, DeTeresa R, et al. Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1996, 40: 759-66