

## وضعیت فعال سازی میکروگلی ها و سیستم کانابینوئید: مشکلات درمانی

### چکیده

سلول های میکروگلی به عنوان سلول های ایمنی درون زاد مغز شناخته می شوند که فعالیت هایی نظیر محافظت سیستم ایمنی علیه شرایط مضر که تعادل CNS را تغییر می دهد تا کنترل تکثیر و تمایز نرون ها و آرایش سیناپتیک را کنترل می کنند. برای انجام این فعالیت ها، میکروگلی ها وضعیت فعالسازی مختلفی را تعدیل می کنند که به اصطلاح فنوتیپ نامیده می شود که به شرایط محیطی بستگی دارد که در شرایط التهابی نرون، ترمیم بافت و حتی رفع مشکلات التهابی نقش دارند. شواهد بسیاری در دسترس است که نشان می دهد کانابینوئیدها (CBs) ممکن است به عنوان یک ابزار امید بخش برای تغییر پیامده التهاب، خصوصا از طریق تحت تاثیر گذاشتن فعالیت میکروگلی ها عمل کند. میکروگلی دارای سیستم پیام رسانی عملکردی آندوکانابینوئید (eCB) هستند که از گیرنده های کانابینوئید و یک سیستم ماشینی کامل برای سنتز و تجزیه eCBs تشکیل شده است. بیان گیرنده های کانابینوئید، اغلب CB2 و تولید eCBs به پروفایل این سلول ها ربط داده اند و بنابراین، فنوتیپ میکروگلی، به عنوان یک مکانیسم برای تغییر نوع و شیوه فعالسازی میکروگلی مطرح است. در اینجا، ما در مورد مطالعاتی که دیدگاه جدیدی در مورد نقش CBs و همتهای درون زاد در تایین پروفایل فعالسازی میکروگلی بحث خواهیم کرد. این فعالیت، CBs را یک ابزار درمانی امید بخش برای جلوگیری از آثار مخرب التهاب می کند و احتمالا مسیر میکروگلی را برای ایجاد یک عامل ترمیمی در بیماری ها و اختلالات عصبی هموار تر کند.

**کلید واژه ها:** التهاب نرون، میکروگلی، فنوتیپ ها، کانابینوئیدها، تخریب نرون، ترمیم

### ۱. مقدمه

میکروگلی ها بین ۵ تا ۲۰٪ کل سلول های گلیا را در جوندگان، بسته به منطقه سیستم عصب مرکزی (CNS) تشکیل می دهد و آنها اولین سلول هایی هستند که به شرایط مضر که باعث آسیب به عصب می شوند مانند عفونت و صدمه پاسخ می دهند. بنابراین، میکروگلی عمل محوری در حفظ سد خونی-مغزی است و در شرایط

التهاب نورونی فعال می شوند تا هر نوع آسیب به CNS را تعدیل کند و ترمیم بافتی را بهبود بخشد. در حقیقت، اطلاعاتی وجود دارد که پیشنهاد می کند که میکروگلی می تواند تکثیر و تمایز نورون ها و همچنین تشکیل سیناپس های جدید را در CNS کنترل کند. این ماهیت دوگانه به عنوان فاگوسیت تک هسته ای، علاقه برای شناسایی منشاء سلول های گلیال در CNS، و عملکرد آنها در شرایط سلامت و بیماری را افزایش داده است.

## ۱.۱. منشاء میکروگلی

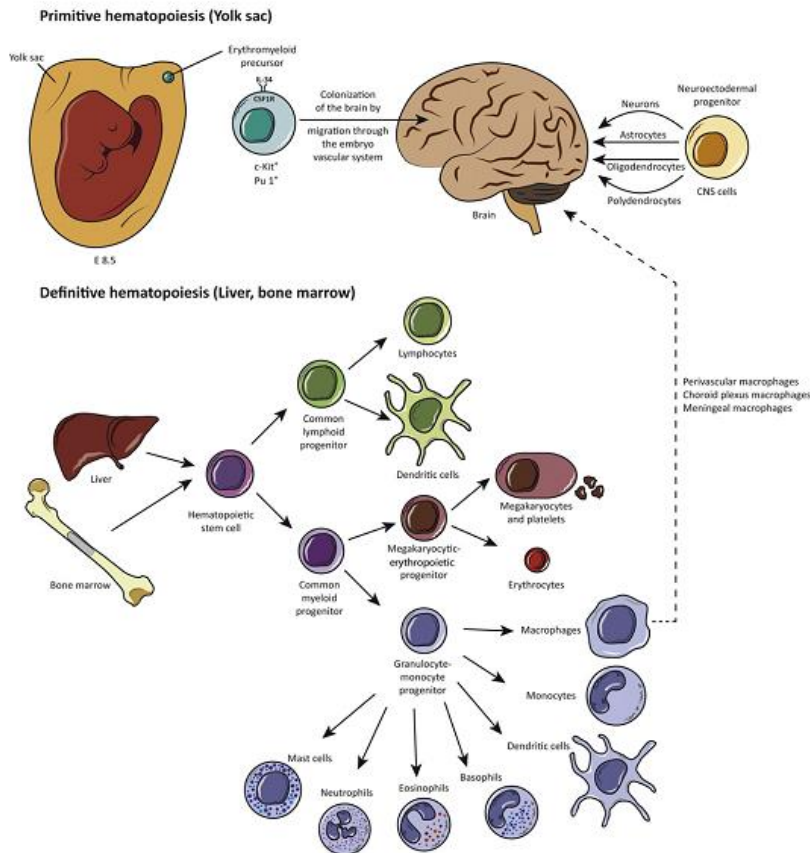
خیلی قبل تر از معرفی واژه میکروگلی توسط del Río-Hortega در اوایل قرن ۲۰، بحث های زیادی در مورد ماهیت و منشاء این سلول ها وجود داشته است. براساس این فرضیه که یک پیش ساز مشترک برای میکروگلی، آستروسیت و الیگودندروسیت وجود دارد، منشاء نورواکتودرم برای میکروگلی پیشنهاد شده است، نظریه ای که بعدها برای آن مدارک و دلایل بیشتری تهیه شد. بررسی پیش سازهای ولیه در مغز استخوان، وجود پیش سازهای موضعی مقاوم به تابش را پیشنهاد می کند که قبل از تولد در CNS حضور دارند و برخلاف سایر لوکوسیت های خون به تابش خیلی مقاوم بوده و توسط فرد اهدا کننده جایگزین نمی شود. در حقیقت، مطالعات اخیر پیشنهاد می کنند که تابش مغز با اشعه های یونیزان منجر به نفوذ سلول های ایمنی مشتق از مغز استخوان به CNS شامل ماکروفاژهای CCR2<sup>+</sup> می شود.

منشاء مزودرمی براساس شواهد مورفولوژیک و ویژگی های فنوتیپی که بر روی تشابه بین میکروگلی و ماکروفاژ تمرکز دارد، انتخاب شده است. به عنوان مثال، میکروگلی توسط آنتی سرم های که با آنتی ژن های مونوسیت/ماکروفاژ تداخل دارد و هر دو سلول میکروگلی و ماکروفاژ مارکرهایی مانند CD11b، گیرنده Fc و F4/80 در موش بیان می کنند. مطالعات پیشقدم قادر بودند تا ماهیت میلوئیدی برای میکروگلی متصور شوند، چرا که موش های فاقد myeloid transcription factor Pu.1 عاری از سلول های میلوئید و میکروگلی بودند. شواهد بیشتر از این نظریه حمایت می کنند و بنابراین میکروگلی به عنوان فاگوسیت های تک هسته ای که شامل سلول های مشتق از مونوسیت، سلول های دندریتیک محیطی و ماکروفاژهای مرتبط با CNS قلمداد می شود.

مطالعات Fate-mapping شواهدی را فراهم کرده اند که تحت شرایط متعادل، میکروگلیا از سلول های بنیادی

خون ساز در کیسه زرده (YS) در طول رشد و توسعه جنین منشاء می گیرد. گرچه، گرچه جمعیتی از ماکروفاژهای مادرزادی بیان کننده CD45 در E7.5 YS یافت شده اند، این جمعیت سلولی به طور پیشرونده ای کاهش می یابد بطوری که در E9 قابل مشاهده نیستند، بنابراین می توان استنباط کرد که این سلول ها علیه عفونت های داخل رحمی نقش مراقبتی دارد. در موش، خونسازی اولیه اندکی پس از گاسترولیشن در YS آغاز می شود و قبل از اینکه سیستم گردش خون بین E8.5-E10 تکامل یابد. به طور جالبی، سلول های c-kit<sup>+</sup> که برای شناساگر تقسیم سلول های خون ساز بالغ منفی هستند در کیسه زرده اولیه پیدا شده اند، و این سلول ها می توانند به میکروگلی CX3CR1 و اریتروسیت های Ter119<sup>+</sup> تمایز یابند، پیشنهاد کننده یک پیش ساز مشترک در کیسه زرده برای هر دو رده وجود دارد. پیش سازهای میکروگلی از جزیره خونی اطراف E9 منشاء می گیرند (شکل ۱) و آنها از طریق سیستم عروقی رویان به مغز و سایر بافت ها مهاجرت می کنند و در آنجا به ماکروفاژهای جنینی تمایز می یابند. سلول های شبیه به ماکروفاژ به زودی E8.5/E9.0 در نورواندوتلیوم در حال نمو با توانایی تمایز به ماکروفاژهای بیان کننده F4/80, Mac1 و Mac3 قابل مشاهده هستند. در جنین، خونسازی نهایی از سلول های بنیاد خون ساز مشتق از آئورت، گناد، و منطقه مزونفرون (AGM) پس از E8.5 منشاء خواهد گرفت. در حوالی E10.5، هر دو YS و پیش سازهای مشتق از AGM در کبد جنین کلنیزه خواهند شد که نشان دهنده ارگان اصلی خون سازی برای مونوسیت ها و شبکه کرونوئیدی اطراف عروقی و ماکروفاژهای مننژی است. نهایتاً، پس از تولد سلول های میلوئید به طور ادامه دار در مغز استخوان از سلول های بنیادی خون ساز ساخته می شوند (شکل ۱).

جمعیت میکروگلی ها پس از تولد افزایش یافته و تعداد میکروگلی های CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> تا ۲۰ برابر بین P0 و P11 در جوندگان افزایش می یابد. در این خصوص، اخیراً نشان داده شده است که تخلیه وابسته میکروگلی توسط تاموکسیفن در موشهای دچار تغییر یافته ژنی صورت می پذیرد. با این وجود، برخی از سلول های مشتق از مغز استخوان می تواند به CNS نفوذ کنند و شکل و قابلیت فاگوسیتی میکروگلی غالباً در طول التهاب یا بیماری به دست آورند. در حقیقت، انتقال مغز استخوان در ۲۴ ساعت اول تولد در موش های فاقد فاکتور رونوشت برداری Pu.1 می تواند به افزایش



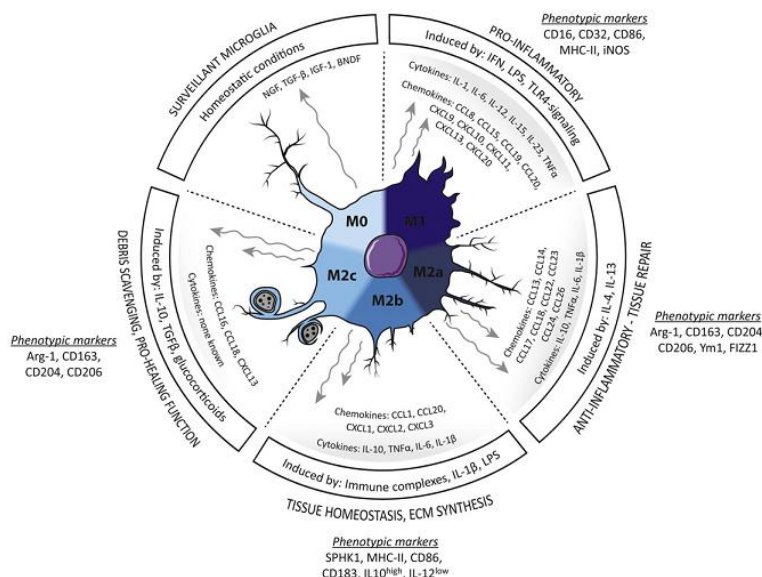
شکل ۱: میکروگلیا از پیش سازهای اریترومیلوئید در کیسه زرده منشاء می گیرند. پیش سازهای میکروگلیا اغلب توسط CSF-1R و لیگاند آن IL-34 تنظیم می شود که برای ژن c-kit مثبت هستند و به بیان فاکتور رونوشت برداری Pu-1 بستگی دارند. آنها از جزایر خونی کیسه زرده اطراف E8.5 منشاء می گیرند و از طریق سیستم عروقی روین به مغز و سایر بافت ها مهاجرت می کنند. نوروں ها، آستروسیت ها، الیگودندروسیت ها و پلی دندروسیت ها از پیش سازهای نورواکتودرم در داخل CNS منشاء می گیرند. خونسازی قطعی از سلول های بنیادی خونساز در کبد جنین و نهایتاً مغز استخوان منشا می گیرد، و به آنها منشاء مشترک انفوئیدی و میلوئیدی می دهد.

جمعیت میکروگلیا پس از تولد کمک کند. در CNS بزرگسالان، مطالعات همبسته زیستی و تابشی نشان داده اند که تبدیل مونوسیت ها به میکروگلیا بستگی به التهاب دارد و آن نیازمند شرایطی است که BBB را دچار اختلال می کند تا سلول های مشتق از مغز استخوان بتوانند به CNS وارد شوند. اخیراً یک بحث شدید به دنبال مشاهده

افزایش مجدد جمعیت سلول های میکروگلی در مغز افراد بزرگسال در ظرفیت مدت ۱ تا ۲ هفته توسط سلول هایی که به نظر مونوسیت های محیطی هستند به پا خواست، چرا که این سلول ها قادرند CD45 و CCR2 بیان کنند یا توسط پیش سازهایی که برای شناساگر نستین مثبت هستند. اینکه چگونه ای سلول های بیان کننده نستین پیش ساز میکروگلی در CNS هستند یا اگر آنها از مونوسیت های نفوذ کرده مشتق شده اند، باعث بحث و مشاجره بسیار زیادی بین محققین شده است.

## ۱,۲ فنوتیپ های میکروگلی: فعالسازی کلاسیک و جایگزین

منشاء رشد و نمو متمایز ماکروفاژها و میکروگلی از یکدیگر متمایز بوده، به همین دلیل ویژگی متمایزی نیز دارند که همواره مدنظر محققان بوده است. خصوصا در ارتباط با قطبیت میکروگلی و فنوتیپ های آن، این بحث و جدل بیشتر است. به طور سنتی، مفهوم فعال سازی کلاسیک یا جایگزین ماکروفاژ برای میکروگلی، با توجه به انواع فنوتیپ های موجود در CNS که چه به طور کلاسیک فعال شده (M1-type) یا چه به طور جایگزین (M2-type) به کاربرده می شود. این نامگذاری دوگانه، نشان دهنده فنوتیپ های وسیع تر با عملکردهای گوناگون ماکروفاژ و میکروگلی است به طوری که M1 در ارتباط با فعالیت های سیتوتوکسیک، M2 با ترمیم و بازسازی (subtype M2a)، تعدیل سیستم ایمنی (M2b) یا فعالسازی اکتسابی (M2c) در ارتباط است. انواع فنوتیپ های مطرح شده، شناساگرها و ویژگی های مربوطه در شکل ۲ خلاصه شده است.



شکل ۲: فنوتیپ ها، شناساگرها و فعالیت های میکروگلی. تغییرات مورفولوژیک مد نظر، عوامل قطبی کننده، شناساهای فنوتیپی و سایتوکاین ها و کموکاین های ترشح شده در میکروگلی های M0, M1, M2a, M2b و M2c بر اساس فنوتیپ های ماکروفاژ. میکروگلی سرپرست (M0 state) مورفولوژی چند شاخه و رهایش فاکتورهای نوروپیک مانند IGF-1 و BDNF نشان می دهد. میکروگلی های فعال شده به روش کلاسیک (M1 state) برای CD16/32/86، MHC-II و iNOS مثبت است که نشان دهنده مورفولوژی آمیبی شکل است و می توان توسط سیگنال های پیش التهابی مانند IFN یا LPS القاء می شود. آن به مقدار زیاد کموکاین ها و سایتوکاین های پیش التهابی ترشح می کند. میکروگلی جایگزین (M2a, M2b and M2c) می تواند به وسیله سیگنال های مختلف مانند سایتوکاین ها، کمپلکس های سیستم ایمنی یا گلوکوکورتيكوئیدها، القاء شوند. این فنوتیپ های جایگزین مورفولوژی پیچیده چند شاخه و بسیاری از شناساگرها نشان داده شده است. برخی از آنها با الگوی بیان بالا (IL-10h) یا پایین (IL-12) تایین می شوند و برخی نیز در فعالیتهای التهابی و حذف مواد زائد بافتی نقش دارند.

گرچه سیگنالهایی که قطبیت فنوتیپ M1 و M2 تعدیل می کنند به طور برون تنی قابل شناسایی هستند، مطالعات درون تنی نشان داد که محیط اطرافی مغز می تواند به طور همزمان M1 و M2 را پلاریزه کند، بنابراین پاسخ میکروگلی می تواند به تناسب بین فنوتیپ ها بستگی داشته باشد.

چندین سیگنال که از ماکروفاژ و میکروگلی منشاء می گیرد و منجر به انواع فعالسازی می گردد تا کنون شناسایی شده است و از آنجایی این عمل پاسخ سیستم ایمنی ذاتی را برمی انگیزد، سایتوکاین های مشتق از لنفوسیت T نیز بین آنها قرار دارد. در انسان، نشان داده شده است که لنفوسیت های T جداسده از بیماران مبتلا به MS و Th1 یا Th2 پلاریزه در محیط برون تنی باعث تمایز مونوسیت ها و میکروگلی ها به سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) M1 یا M2 می شود. در موش، فنوتیپ M1 هر دو سلول ماکروفاژ و میکروگلی به طور مرسوم با سایتوکاین اینترفرون گاما Th1 و لیپوپلی ساکارید باکتریایی (LPS) درحالی فنوتیپ M2a از سایتوکاین اینترلوکین ۴ (IL-4) و ۱۳ (IL-13) مشتق می شود. سایر القاء کننده های اصلی آگونیست های گیرنده های شبیه Toll

(TLR)، کمپلکس های سیستم ایمنی و لیگاندهای IL-1R برای M2b، یا گلوکوکورتیکوئید، IL-10 و فاکتور رشد بتا ( $TGF-\beta$ ) برای M2c است.

در حالت ثابت، سلول های میکروگلی یک بدنه کوچک با شاخه های متعدد دارند و وضعیت مرفولوژی آنها بسته به وضعیت فعالسازی آنها فرق می کند. واژه میکروگلی resting (در حال استراحت) برای میکروگلی موجود در CNS سالم به کارفته می شود که درحالی بررسی محیط و بافت عصبی هستی، به طور که کل بافت مغز در ظرف ۵ ساعت به طور کامل بررسی می شود. ترشح فاکتورهای نوروتوپیک توسط میاروگلی ها مانند فاکتور رشد عصب (NGF)،  $TGF-\beta$ ، فاکتور رشد انسولین ۱ (IGF-1) یا فاکتور نوروتوپیک مشتق از مغز (BDNF)، در شرایط پاتولوژیک نشن داده شده اند که به بازیابی تعادل محیط عصبی کمک می کنند. پاسخ میکروگلی برای آرایش صحیح سیناپسی، فاگوسیتوز نوروبلاست های آپوپتوتیک در گیروس های مضرس هیپوکمپ های در حال رشد و برای فرآیندهایی مانند نورونز در مغز بالغ یا هدایت سلول های بنیادی به موضع التهاب و آسیب لازم است. حفظ نظارت بر فنوتیپ میکروگلی بستگی به تماس سلول-سلول با نورون ها، شامل سیگنالینگ در طول میکروگلی CX3CR1, CD172 یا گیرنده های CD200R که CX3CL1 میانکنش برقرار می کنند، و انواع دیگر پیام ها دارد. بعلاوه، مولکول های محلول چسبنده، مهار کننده های neurotransmission، سایتوکاین های مهاری و گیرنده هایشان می توانند به اثرات مهاری محیط برای حفظ ثبات میکروگلی دخالت نمایند.

در پاتولوژی CNS، فنوتیپ های میکروگلی در پاسخ به سیگنال های خاص موجود در پارانشیم مغز، تغییر می کند. به عنوان مثال، ترشح adenosine triphosphate (ATP) و کلسیوم خارج سلولی می تواند به حرکت میکروگلی ها به طر موضع جراحت و قطبی شدن این سلول های جهت فعالسازی و افزایش تعداد شاخه های سلول کمک می کند. میکروگلی به عنوان اولین خط دفاعی ایمنی ذاتی پاسخ را بر می انگیزد و آنها به وضعیت فنوتیپ M1 فعال می شوند، که شامل بیان شناساگرهای میلوئید و تغییر از حالت پر شاخه به فنوتیپ فاگوسیت کننده می شود. این پروسه de-ramification نام دارد که طی آن شاخه های میکروگلی رفته رفته کوتاه شده و از بین می رود و بدنه سلول بزرگ تر و حجیم تر می شود تا جایی کخ مرفولوژی نهایی سلول به شکل آمیب در می آید. پاسخ میکروگلی

همچنین شامل سیگنالینگ از طریق گیرنده های شناخت الگو (PRRs)، کانال های یونی و گیرنده های نوروترنسمیتر می شود که منجر به تولید سیتوکاین های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) و IL-1 $\beta$ ، کموکاین هایی نظیر CC-chemokine ligand 2 (CCL-2) و نیتریک اکسید (NO) می شود. متعاقباً، میکروگلی می تواند به عنوان بخشی از سیستم ایمنی تطبیقی از طریق تعدیل بیان فاکتور سازگاری بافتی (MHC) کلاس ۲ برای ارائه آنتی ژن به سلول های T و ترشح سایر سیتوکاین های پیش التهابی مانند IL-12، IL-23 یا IL-6 برای القاء سلول های Th1 یا Th17 عمل کند. همه این پاسخ ها در ارتباط با فرآیندهای التهابی مانند تروما، ایسکمی و یا وجود هر نوع عفونت در CNS رخ می دهد و همه این موارد با آسیب به اعصاب همراه است.

پس از آغاز فعالسازی کلاسیک میکروگلی، برای حذف پاتوژن یا محدود سازی آسیب عمل می کند و فاز ضد التهابی و ترمیمی جهت بازگردانی تعادل بافتی و جلوگیری از آسیب بیشتر و التهاب های مزمن آغاز می گردد. برای اجرای فاز ترمیمی، میکروگلی به وضعیت فعالسازی جایگزین M2 تغییر وضعیت می دهد، رفتار ضد التهابی آن ارتقاء می یابد و ژن های ترمیمی بیان می شود تا هر نوع التهاب را سرکوب کند. مفهوم فعالسازی جایگزین ماکروفاژ اولین بار در دهه ۹۰ میلادی مطرح شد، به همراه آزمایش های پیش قدمی که IL-4 را به عنوان محصولی از لنفوسیت Th2 نشان می داد که باعث القاء فنوتیپ مشخصی از ماکروفاژ می شد که از تیپ القاء شده توسط IFN- $\gamma$  کاملاً متمایز بود. این فنوتیپ جایگزین با ترشح اندک سیتوکاین های پیش التهابی و بیان افزایش یافته آنتی ژن MHC-II برجسته می شود. گزارشات بعدی نشان دادند که این سلول ها همچنین باعث افزایش بیان C-type mannose receptor 1 (CD206) می شوند، همچنین آنها می تواند تولید سیتوکاین های ضد التهابی (IL-4, IL-10, IL-13) و فاکتورهای دخیل در ترمیم و بازسازی بافت مانند فاکتورهای رشد (IGF-1, TGF- $\beta$ ), arginase-1 (Arg-1) و chitinase-3-like protein 3 را افزایش دهند. آزمایشات درون تنی نشان داده اند که ماکروفاژهای جایگزین با تغییر ساختار بافتی، تعدیل ایمنی، رگزایی، پاسخ وابسته به التهاب و آلرژی مرتبط هستند. برعکس، اطلاعات بسیار اندکی در مورد فعالسازی میکروگلی در محیط درون و برون تنی در دسترس است، هرچند که به



دنبال توصیف مسیر جایگزین میکروگلی این فنوتیپ را با تغییر مدل بافتی در آسیب های نخاعی، سخته و تخریب میلین مرتبط دانسته اند.

قابل توجه است که برخی از شناساگرهای فنوتیپ های M1 و M2 فقط در ماکروفاژها و نه در میکروگلی ها بیان می شود. در حقیقت، توانایی میکروگلی انسان و ماکروفاژهای مشتق از خون برای بیان شناساگرهای M1 و M2 اخیرا با آزمایشات PCR به خوبی ترسیم شده است. نشان داده شده است که توانایی میکروگلی در تنظیم پروفایل M2 نسبت به ماکروفاژ دقیق تر و سرسخت تر است، در حالی که شناساگر M1 در هر دو سلول به یک اندازه القاء می شود. با این وجود، اندکی سردرگمی در ارتباط با Arg-1 وجود دارد، چراکه ظاهر آن در میکروگلی انسان بحث برانگیز است. به طور مشابهی، گیرنده CD206 توسط میکروگلی های پارانشیمی در مقایسه با ماکروفاژهای اطراف عروقی یا شبکه کرونوئید بیان نمی شود و میکروگلی M2 انسانی سایر شناساگرها مانند Chi313 یا CD23 بیان نمی کند. به طور خلاصه عامل قطبی کننده و تاثیر فعالسازی جایگزین ماکروفاژ بر فنوتیپ M2 هنوز نیاز به مطالعه و آزمایشات بیشتر دارد و این مسئله امید بسیاری را برای درمان بیماری های التهابی سیستم عصبی و آسیب های CNS به همراه دارد.

### ۱،۳ التهاب حاد در سیستم عصبی مرکزی

میکروگلی ها به عنوان سلول های ایمنی درون زاد سیستم ایمنی شناخته می شوند که به صورت دینامیک فرآیندهای التهابی مختلف ناشی از عوامل گوناگون را در CNS کنترل می کنند. از این پاسخ با عنوان neuroinflammation یاد می شود که دربردارنده ایمنی مادرزادی و تطبیقی است که شامل فاکتورهای متعدد (سیتوکاین ها، کموکین ها و سایر میانجی گره های سیستم ایمنی) مربوط به فعالیت های میکروگلی می شود. پاسخ های Neuroinflammatory فراتر از دید کلاسیک در مورد التهاب هستند، چرا که آنها شامل پاسخ های هماهنگی هستند که میکروگلی و سایر سلول های CNS (مانند آستروسیت) را ساماندهی می کنند، این ساماندهی شامل سد خونی مغزی به همراه فعالیت سلول های ایمنی محیطی که وارد پارانشیم CNS شده اند می شود.

محرک هایی مانند سخته، تروما، عفونت ها یا توکسین ها می توانند با سرعت زیاد به فعالسازی سیستم ایمنی در

داخل CNS منجر شوند، پاسخی که برای کاستن جراحت و ترمیم آسیب‌ها ضروری است. این چنین محرکی در ابتدا یک عکس‌العمل کوتاه و سریع در برابر آسیب بروز می‌دهد که اغلب به آن التهاب حاد می‌گویند، که پاسخ محدودی است که شامل فعال‌سازی سلول‌های ایمنی مقیم، فاگوسیتوز، افزایش تعداد سلول‌های میکروگلی (به اصطلاح "microgliosis") و ترشح میانجی‌گرهای التهابی می‌شود. وقتی که میکروگلی‌ها با تکنیک‌های خاصی از بدن موش حذف شدند، این سلول‌ها از مجموعه‌های بسیار تکثیرپذیر در داخل CNS و مستق‌اً از پیش‌سازهای مغز استخوان مجدداً افزایش یافتند. اینکه چگونه ماکروفاژهای موجود در گردش خون محیطی به افزایش تعداد میکروگلی‌ها در پاسخ‌های اولیه التهابی کمک می‌کنند، دقیقاً مشخص نیست. این نظریه وجود دارد که برخی از فاکتورها مانند آدنوزین یا گیرنده‌های کانابینوئید در این مرحله به دینامیک و افزایش تعداد میکروگلی‌ها کمک می‌کنند. پس از این پاسخ M1، نیاز به کشتن ارگانیم مهاجم و پاک‌سازی منطقه آسیب‌دیده است، یک تغییر فنوتیپ به M2 لازم است تا پاسخ ضد التهابی آغاز شود، رگزایی افزایش یافته و مواد زائد و آسیب‌دیده از محیط حذف و ماتریکس خارج سلولی مجدداً بازسازی شود. اگر این تغییر فنوتیپ به موقع نباشد، پس پاسخ‌های پیش التهابی تداوم خواهد یافت، که منجر به تولید NO و ریشه‌های فعال اکسیژن (ROS)، سیتوکاین‌ها و سایر فکتورها می‌شود که می‌تواند به آسیب سلول‌ها و بافت CNS منجر شود.

برخلاف پاسخ neuroinflammatory که پس از آسیب CNS اتفاق می‌افتد، التهاب مزمن با طیف وسیعی از بیماری‌های نورودژنراتیو و نوروپاتولوژی مرتبط است. این چنین پاسخ‌های التهابی مزمن غیر کلاسیک به معنی فعال‌سازی بیش از حد میکروگلی است و می‌تواند توسط فاکتورهای مختلفی مانند مرگ نرونی، آسیب، یا توکسین‌های محیطی القاء شود. استرس نیز می‌تواند از طریق میکانیسم‌های به نظر مرتبط با کورتیکواستروئیدها و نوراپی نفرین است، باعث القاء تغییر ساختار و فنوتیپ التهابی میکروگلی شود. در حقیقت، یک التهاب پایدار در هیپوکمپ موش و انسان‌های مبتلا به چاقی مفرط مشاهده شده است که، پیشنهادکننده نقش میکروگلی در آسیب نرونی منطقی‌ای از مغز که برای کنترل وزن است. شواهدی در دسترس است که نشان می‌دهد، میکروگلی یکی از دلایل التهاب مزمن مغزی است. تعریف ویژگی‌ها و علت فعال‌سازی مخرب میکروگلی یکی از زمینه‌های محم تحقیقاتی

برای متخصصین بیماری‌های نورودژنراتیو است. همچنین این روند با سایر اختلالات عصبی، مانند پیر شدن و حتی حفظ درد مزمن مرتبط است. با این وجود، یک درک بهتر از دینامیک میکروگلی M1 و M2 که مرتبط با هر دو neuroinflammation حاد و مزمن است در دسترس است.

فعالسازی M1 و M2 در CNS به طور گسترده‌ای در ارتباط با آسیب طناب نخاعی (SCI)، به همراه چندین گزارش از قطبی شدن دینامیک میکروگلی مرتبط با این نوع آسیب مطالعه شده است. به طور خلاصه، در پاسخ اولیه پس از جراحی، محیط آسیب دیده بافی تعدیل شناساگر هر دوی M1 و M2 را بیشتر می‌کند و این فرایند از روز سوم شامل افزایش پاسخ M1 و کاهش M2 می‌شود. به دنبال ترومای آغازین، التهاب ثانویه به نظر می‌رسد که مهمترین تایین کننده اختلال در ترمیم بافتی و آسیب به طناب نخاعی باشد. در حقیقت، مطالعات برون تنی، نشان داده اند که M1 با شرایط نروتوکسیک در ارتباط است و مانع دراز شدگی آکسون می‌شود، در حالی که M2 باعث تشویق آکسون به رشد پس از جراحی می‌شود. در SCI، قطبی کردی میکروگلی به طرف فنوتیپ M2 به سیگنالینگ IL-4 بستگی دارد، که برای القاء Arg-1 در این سلول‌ها و ارتقاء رشد نورون‌ها و همچنین تزايد سلول‌های میلونید IL-4Rα(+) در CNS لازم است. یک مثال دیگر از التهاب حاد، آسیب تروماتیک مغز است، به طوری که دینامیک میکروگلی به نظر می‌رسد نشان دهنده SCI در مرحله آغازین التهاب به همراه هر دو نوع فنوتیپ باشد. فاز دوم نیز با کاهش بیان شناساگرهای M2 و افزایش طولانی مدت پروفایل M1 همراه است. اهمیت قطبی شدن میکروگلی به طرف پروفایل M2 برای ترمیم بافت آسیب دیده پیشنهاد کننده ماهیست سرکوب کننده التهابی در ترمای مغزی است. بر همین اساس، موش‌های مسن با اختلال در پاسخ M2 دارای دوره‌های طولانی تری از آسیب هستند.

در هر دو نوع آسیب به نظر می‌رسد که فعال غالب تر پروفایل M1 میکروگلی به دلیل ترشح مقادیر زیاد سیتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNFα یا IFNγ در بافت آسیب دیده است. چندین استراتژی برای خود داری از این وضعیت بررسی شده است. بدین ترتیب، در کنار درمان rosiglitazone برای القاء پاسخ ضد التهابی، اثرات مفید فعالسازی جایگزین میکروگلی در SCI به دنبال انتقال سلول‌های بنیادی، تزریق داخل وریدی ماده P و تزریق

granulocyte colony-stimulating factor بررسی شده است. نهایتاً، در یک مورد شرایط neuroinflammatory دیگر، مانند آسیب ناشی از ایسمیک پرفیوژن متعاقب سکته، پروفایل M1 غالب تر است که باعث آسیب عصبی و مرگ سلولی می شود. در این شرایط، فقدان برخی از سیگنال ها که از قطبیت M2 مشتق می شوند، آثار مخربی دارند، چراکه موش های فاقد IL-10 یا IL-4 مقادیر بیشتری از آنفارکتوس را بروز می دهند. به طور خلاصه، در این موقعیت ها، تعادل بین پروفایل میکروگلی M1 و M2 برای کنترل آسیب بافتی اساسی است و خودداری از عوارض ناخواسته مانند التهاب مزمن و نروتوکسیسیتی مهم است.

#### ۱,۴ التهاب مزمن در سیستم عصبی مرکزی: چشم انداز فنوتیپ $M2 \geq M1$ برای ارتقاء ترمیم بافتی

برخلاف التهاب حاد نرونی، واژه التهاب مزمن نرونی برای مواقعی که پاسخ های التهابی طولانی مدت و با دوام هستند به کار برده می شود. این شامل فعالسازی طولانی مدت میکروگلی با ترشح پایداری میانجی گرها و کموکاین های التهابی و همچنین افزایش استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو است. علاوه بر نقش محافظتی همانند neuroinflammation حاد، ماهیت طولانی این نوع از پاسخ اغلب مخرب و با آسیب CNS و تخریب BBB است که باعث افزایش ورود ماکروفاژهای محیطی به داخل CNS و تزايد التهاب می شود. بیماری های نورودژنراتیو می تواند به سایر بیماری های التهابی غیر مزمن مانند آترواسکلروز در صورت فعالسازی M1 ماکروفاژ که باعث فعالسازی التهاب با سطح اندک می شود، ربط داشته باشد. بنابراین، نقش میکروگلی در بیماری های نورودژنراتیو اخیراً بررسی شده است و مطالعات پیشنهاد می کنند که پاسخ های neuroinflammatory ممکن است با قبل از کاهش چشمگیر جمعیت نرون ها صورت پذیرد.

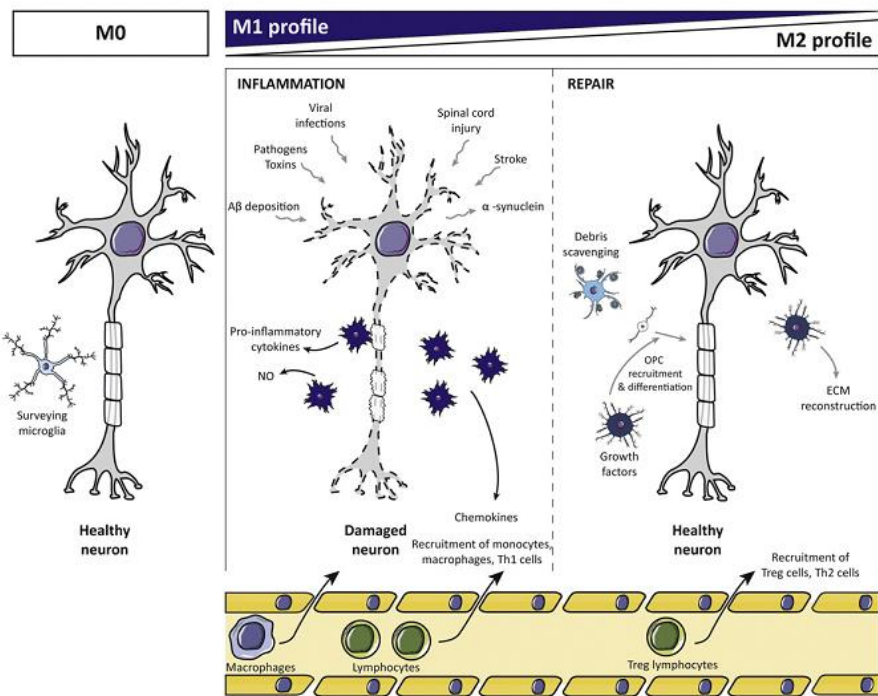
بیماری آلزایمر (AD)، پارکینسون (PD) و MS برخی از اختلالات نورودژنراتیو با اجزای neuroinflammatory هستند که در آنها، چگونگی پروفایل فعالسازی میکروگلی یک سرخ اساسی برای دست یابی به وضعیت بیماری، پیامدهای حاصل از آن و رهیافت های دارویی محتمل است (شکل ۳). گرچه تلاش های زیادی شده تا برخی از مکانیسم های که فعالسازی میکروگلی را در پاسخ neuroinflammatory حاد کنترل می کند، شناسایی کردند، اما تلاش های مضاعف دیگری همچنان مورد نیاز است تا میانجی گره های پاتولوژیک در بافت نورودژنراتیو

توسط میکروگلی های تولید می شوند، شناسایی گردند و فاکتورهای محیطی میکروگلی ها را به این شکل سوق می دهند شناسایی شوند.

### ۱،۴،۱ بیماری آلزایمر

در اواخر ده ۸۰ میلادی گزارش شد که میکروگلی ها در نزدیکی پلاک های آمیلوئید مغز افراد مبتلا به AD مستقر می شوند و شواهدی بوجود آمد که neuroinflammation و AD بایکدیگر در ارتباط هستند. در حقیقت، چندین گزارش ماهیت التهابی آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) را برجسته می کند، به طوری که آن می تواند به چندین گیرنده ایمنی ذاتی متصل شود که در میکروگلی وجود دارند. این امر منجر به ارائه فرضیه آبشار التهابی آلزایمر شد. به طوری تجمع  $A\beta$  می تواند باعث القاء neuroinflammation شود که متعاقبا آن  $A\beta$  بیشتر می شود و یک چرخه معیوب به وجود می آید که با neurodegeneration و التهاب همراه است. در مورد فنوتیپ میکروگلی، یک مطالعه برجسته نشان داد که موش های PS1/APP، مدل موشی ترانسژنیک AD، تغییر از M2 به پاسخ M1 پس از ۱۸ ماه پاتوژنز که با کاهش بیان شناساگر Ym1 و افزایش فاکتورهای التهابی است. این شرایط ممکن است نشان دهد که در بیماری آلزایمر، و احتمالا در ارتباط با سن، افزایش التهاب به همراه فقدان پاسخ القایی میکروگلی M2 می تواند به دلیل کاهش گیرنده های  $IL-4\alpha$  وابسته به سن در این سلول ها است. یک زمینه دیگر از آزمایشات برون تنی وجود دارد، از آنجایی که قطبیت M1 میکروگلی مانع فاگوسیتوز  $A\beta$  می شود، در حالی که محرکی مانند  $IL-4$  یا  $IL-10$  که کارایی پروفایل M2 را از طریق فاگوسیتوز LPS به طور چشمگیری ارتقاء می دهد. بنابراین، به نظر می رسد که پاسخ التهابی درباره فعالسازی کلاسیک ممکن است با توانایی میکروگلی برای حذف  $A\beta$  تداخل نماید. همچنین گزارش شده است که تیمار حاد با LPS باعث کاهش بار  $A\beta$  در موش های ترانسژنیک APP می شود و حذف سنتز نایریک اکسید قابل القاء (iNOS) دارای اثر محافظتی در ارتباط با تشکیل پلاک در موش APP/PS1 است. با این وجود، گزارشات ضد و نقیص چاپ شده اند، مانند اینکه نقش سیتوکاین های التهابی در اختلال حذف  $A\beta$  تا حدودی نامشخص باقی مانده است. بطور معکوس، قطبی شدن میکروگلی به طرف وضعیت فعالسازی جایگزین در مدل AD گزارش شده است که مفید باشد. بعنوان مثال، پس از تزریق داخل

مخى IL-4 و IL-13 موش هاى APP23 يا پس از تزريق داخل هيپوكمپى adeno-associated virus (AAV) حامل سكانس IL-4 در مدل APP/PS1، کاهش پلاك هاى  $A\beta$  با درك بهبود يافته كه مى تواند باعث کاهش پاتوژنسيته مى شود. در انسان ها، شرايط با پيچيده تر مى شود، چراكه ميكروگلى بيماران AD پروفایل مختلطى از فعالسازى جاگزین و كلاسيك را نشان مى دهد. آناليز هاى ميكرو آرايش پس از مرگ نمونه هاى مغز از بيماران AD نشان مى دهند كه افزايش ميانجى هاى پيش التهابى مانند  $IFN-\gamma$  و  $IL-1\beta$ ، بهمهراه افزايش MHC-II و افزايش قابل توجه در ميزان mRNA مربوط به  $TNF\alpha$ ، Arg-1 يا CD206 در حالى كه ميزان  $iNOS$  و  $IL-1\beta$  بى تغيير ماند. روى هم رفته، ناهمخوانى هاى ناشى از نتايج مدل هاى برون تنى AD و آناليز بافت مغز افراد مبتلا به AD، پيشنهاده مى كند كه محيط پيچيده در CNS پاسخ ميكروگلى به پلاك  $A\beta$  و پاكسازى آنها را تحت تاثير قرار مى دهد.



شكل ۳: برنامه نويسى مجدد فنوتیپ برای درمان التهاب نرونى. تحت شرايط متعادل، ميكروگلى ناظر (پروفایل M0) سيستم عصبى را پايش مى كند و عملكرد آن بستگى به تماس سلول به سلول با نرون ها و فاكترهاى مترشحه برای مهار فعاليت ميكروگلى دارد. در شرايط التهاب نرونى، ميكروگلى سيگنال هاى مانند عفونت و وىروسى، توكسين،

تجمع  $\alpha$ -synuclein,  $A\beta$ ، آسیب یا سخته را کشف می کند و به طرف پروفایل M1 فعال می شود تا میانجی گره‌های التهابی و کموکاین ها را ترشح کنند که باعث به کارگیری مونوسیت ها، ماکروفاژها و سلول های Th1 که پاسخ التهابی را تقویت می کند و به آسیب نرونی منتهی می شود. چشم انداز فنوتیپ  $M2 \geq M1$  برای ارتقاء ترمیم براساس این فرضیه استوار است که میکروگلی M2 می تواند خاصیت محافظت اعصاب و ترمیمی در بافت CNS است. از طریق ترشح فاکتورهای رشد، بازسازی ماتریکس خارج سلولی، حذف دبری ها و تولید عملکردهای پیش التیامی به همراه به کارگیری Treg و سلول های Th2، پروفایل M2 می تواند در بازیابی تعادل CNS مفید باشد.

## ۱،۴،۲ بیماری پارکینسون

شواهدی وجود دارد که نشان می دهد، چندین میکروگلی فعال شده در قسمت فوقانی (SN) substantia nigra (SN) نرون های بیماران مبتلا به PD یا برخی از سندروم های مربوط به آن وجود دارد که به سایر قسمت های مغز مانند هیپوکمپ، پوتامن، سینگولیت و قشر گیجگاه گسترش می یابد. در PD فامیلی،  $\alpha$ -synuclein یک از رایج ترین ژن های پاتولوژیک تغییر یافته است و پروتئین های جهش یافته می توانند توده هایی را به وجود آورند که حاوی اجسام Lewy است. نشان داده شده است که  $\alpha$ -synuclein از نرون های دوپامینوژنیک (DA) مرده یا در حال ترشح می شود که باعث فعال شدن میکروگلی به طرف فنوتیپ M1 می شود که با افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی و ریشه های فعال اکسیژن (ROS) همراه است. علاوه براین، هنگام افزایش بیش از حد بیان  $\alpha$ -synuclein، منجر به تبدیل میکروگلی به فنوتیپ بسیار فعال M1 می شود و کمبود  $\alpha$ -synuclein باعث کاهش ظرفیت فاگوسیتی میکروگلی می شود، درحالی که افزایش میانجی گره‌های التهابی پس از تحریک LPS مشاهده می شود. در بیماری پارکینسون، فعالسازی میکروگلی ممکن است توسط توکسین های محیطی، پروتئین معیوب یا مخرب انجام گیرد. فقدان انتخابی نرون ها در بیماران SN و PD ممکن است این ساختار را خصوصا به عوامل التهابی خطرناک سازد و در حقیقت، کمبود گلووتاتیون و مقادیر بالای آهن باعث بدتر شدن اوضاع سیستم ردوکس می شود. برخی از فاکتورها که می توانند توسط نرون های DA و میکروگلی های ترشح شوند شامل متالوپروتئیناز

۱ ماتریکس (MMP3) و ساختار حاوی ملانین، اجزای لیپیدی و پپتیدها با نام نورملانین می شود. خصوصاً، نشان داده شده است که توکسین محیطی ۱-*Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropropyridine* (MPTP) می تواند به طور غیر مستقیم میکروگلی را فعال کند. در کشت *neuron-glia*، یک متابولیت فعال MPTP، ۱-*methyl-4-phenylpyridinium* ( $MPP^+$ ) افزایش MMP 3 به همراه افزایش فعالسازی میکروگلی را القاء می کند که به ورود ترانسیون سلول های DA منتهی می شود. در حقیقت، پاسخ به MPTP به عنوان مدلی از PD در ارتباط با فعالسازی میکروگلی کاهش می یابد و ورود ترانسیون DA در موش های MMP3 مشاهده شد. در مورد تغییرات دینامیک میکروگلی در PD اطلاعات اندکی در دسترس است، که باعث کاهش کارایی درمان در تغییر تعادل M1/M2 می شود. به عنوان مثال، زهرزدگی با MPTP پروفایل M1 القاء می کند که این امر با ترشح میانجی گره های پیش التهابی و فعالسازی NAPDH اکسیداز و مسیر NF-Kb به اثبات رسیده است. با این وجود، هیچ تغییری در بیان شناساگرهای M2 در مدل موشی PD مشاهده نشده است که بیان بیش از حد  $\alpha$ -synuclein انسانی، منجر به افزایش در سیتوکین های ضد التهابی IL-4, IL-13 یا در Arg-1 می شود. مطالعات بیشتر در مورد پاتولوژی PD باید صورت بگیرد تا دستکاری سودمند فنوتیپ های میکروگلی انجام شود تا امیدی برای درمان AD پیدا شود.

### ۱،۴،۳ مالتیپل اسکلروزیس

آغاز و پیشروی MS را با میکروگلی در ارتباط دانسته اند، هر چند که ماهیت پیچیده سیستم ایمنی در این بیماری، درک کامل نقش فنوتیپ های کلاسیک و جایگزین میکروگلی را در ارتباط با هر نوع تاثیر مفید یا مضر و درمان های محتمل را بسیار دشوار کرده است. MS می تواند به عنوان مجموعه معکوسی از بیماری ها از پسرفت و بهبود تا پیشرفت ثانویه در اغلب موارد شدید، که در هرکدام از آنها سلول های Th1, Th17 یا سلول های B و حتی مونوسیت ها دخیل هستند. به نظر می رسد که پاسخ های التهابی هتروژن و سلول های مسئول برای فازهای پاتولوژیک مختلف MS می تواند زمینه های مختلفی در CNS برای میکروگلی جهت ایجاد نوع خاصی از فنوتیپ ایجاد کند. با این وجود، واضح است که التهاب مداوم یکی از دلایل تخریب میلین و ورود ترانسیون مشاهده شده در



بیماری انسان و در حقیقت مقادیر افزایش یافته سیتوکاین های التهابی در بیماران مبتلا به MS است.

اخیرا نشان داده شده است که  $IFN\gamma$  یک القاء کننده بالقوه فنوتیپ M1 میکروگلی است و بدین ترتیب ترشح میانجی گره های التهابی توسط سلول های ایمنی می تواند یکی از مکانیسم های دخلی در التهاب نرونی بیماران MS باشد. با این وجود، بررسی های بعد از مرگ بافت های MS نشان داد که سلول های میلوئید در ضایعات فعال می تواند نقش میانجی در بیان فنوتیپ های M1 و M2 دارد. اهمیت دینامیک وابسته به زمان بین پروفایل های M1 و M2 میکروگلی از مدل موشی MS مانند، تخریب میلین سمی cuprizone و lysolecithin پدیدار می شود و آنسفالیت خود ایمن آزمایشگاهی (EAE) و آنسفالیت موشی Theiler's باعث القاء تخریب میلین می شود (TMEV-IDD).

ترکیبی از فنوتیپ های میکروگلی در corpus callosum در مدل cuprizone در طول تخریب و ترمیم میلین مشاهده شد، در حالی که تزریق lysolecithin در همان ناحیه از مغز به همراه تغییر از فنوتیپ M1 به M2 در آغاز ترمیم میلین قلمداد شد. در مدل EAE، یک مدل درون تنی قابل القاء انسداد می کروگلی (CD11b-HSVTK) موش) ایجاد شد تا نشان داده شود که مهار غعالسازی میکروگلی بوسیله تمیاز با ganciclovir آغاز EAE را به تعویق می اندازد، که باعث علایم بالینی کتر وخیم و آسیب اندک به میلین یا آکسون می شود. به طور بحث برانگیزی، فقدان نحصاری سیتوکاین IL-4 در CNS قطبیت میکروگلی M2 را مختل می کند و علایم EAE را بدتر می کند، در حالی که انتقال IL-4 با ناقلین حیاتی این تاثیرات را باز می گرداند. در کنار موارد مشابه، سیتوکاین ضد التهابی IL-10 همچنین اثرات مطلوبی در ارتباط با تخریب میلین و التهاب CNS هنگامی که به طور داخل صفاقی در موش های EAE از طریق سلول های بنیادی مهندسی شده دارد.

TMEV-IDD یک مدل موشی مناسبی را برای MS پیشرونده با اجزای neuroinflammatory که از پیش روی فاز مزمن تخریب میلین مشتقی می شود، در اختیار قرار می دهد. شواهد برون تنی در دسترس است که عفونت میکروگلی با TMEV، تغییر از پروفایل ضد التهابی به پیش التهابی بر می انگیزد. به طور جالبی، یک مطالعه اخیر، تغییر دینامیک قطبیت M1/M2 در ارتباط با تخریب میلین و فاز مزمن TMEV-IDD تعریف کرده است. بدین

شکل، به نظر می رسد که پروفایل M1 در طناب نخاعی عفونی موش در طول فاز تخریب میلین بیماری به دنبال ترکیبی از فنوتیپ های M1/M2 ماکروفاژ/میکروگلی در ارتباط با پاسخ neuroinflammatory مزمن غالب ترین فنوتیپ باشد. این نتایج ماهیت پیچیده التهابی را در ارتباط بیماری های نرودرنراتیو که همجهت با التهاب مزمن است، باعث مطرح شدن زمینه ای می شود که طی آن پروفایل M1 می تواند به طور مستمر القاء شود که باعث کاهش اثرات محافظ عصبی و ترمیمی میکروگلی M2 می شود.

### سیستم های کانابینوئید

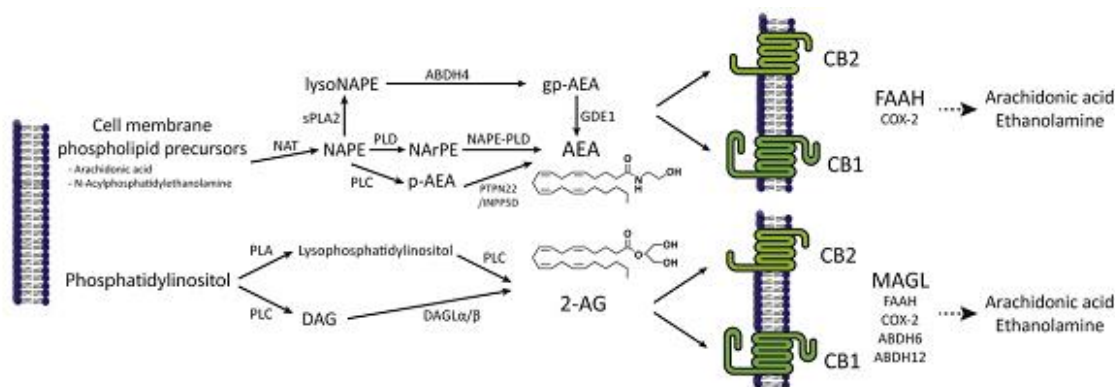
شواهدی بسیاری موجود است که نشان می دهد CBS ممکن است یک ابزار امید بخش برای تغییر و اصلاح فعالیت و پروفایل میکروگلی در جهت دستابی به مزیت و سود برای شرایط پاتولوژیک با اجزای التهابی شامل بیماری های نرودرنراتیو و اختلالات عصبی است. مدل های برون تنی و درون تنی التهاب نشان داده اند که برخی از اثرات مفید CBS در شرایط پاتولوژیک مختلف ممکن است توسط فعالیت های تعدیلی سیستم ایمنی آنها میانجی گری شود. میکروگلی یک سیستم کارآمد کانابینوئیدی بیان می کند (eCBSS) و برخی گزارشات بیان گیرنده کانابینوئید CB2 را به فعالسازی میکروگلی به طوری که در ماکروفاژ مشاهده شده است، مرتبط دانسته اند. در حقیقت افزایش بیان گیرنده های CB2 با ترمیم همستاز بافتی در شرایط neuroinflammatory در ارتباط است. این نتایج پتانسیل CBS را جهت بهبود بیماری های متعاقب از neuroinflammation مزمن در جهت تعدیل فعالسازی/قطبیت میکروگلی M1 و M2 امیدوار کننده دانسته اند که در ذیل به آن پرداخته خواهد شد.

### ۲،۱ چشم انداز: لیگاندها و گیرنده های سیستم آندوکانابینوئید

سیستم کانابینوئید به عنوان اجزای گیاه *Cannabis sativa* تعریف می شوند و سایر اجزایی که به گیرنده های کانابینوئید متصل شده و آن را فعال می کنند. علاوه بر رواج *C. sativa* به عنوان داروی بازآفرینی، توانایی آنها برای ایجاد اثرات دارویی به طور گسترده ای در چین شناخته شده است. هنگامی که CBS یک عامل درمانی در نظر گرفته می شود، مهم است که سیستم eCBS به عنوان یک عامل جامع، شامل تمام مکانیکی برای سنتز و تجزیه eCBS، گیرنده ها و مسیرهای داخل سلولی که آنها با آن میانکنش می دهند، هر یک از اجزای مولکولی هدف برای فاکتورایی

مطرح گردد. در حقیقت، مطالعه این اجزاء یک دید جدید به مکانیسم های موجود در ورای اثرات مفید فیتوکانابینوئید مشتق از گیاه در دسترس قرار می دهد. یک لیست کامل از ساختارهای دخیل در سنتز، تجزیه و فعالیت کانابینوئید ها در شکل ۴ قابل مشاهده است. در بین لیگاندهای eCB، آناندامید (AEA) و ۲-arachidonoylglycerol (2-AG) لیپیدهایی هستند که در CNS توسط نرون ها و گلیا سنتز می شود. این eCBs به فضای خارج سلولی ترشح می شوند که به آنها امکان فعال کردن گیرنده های CB را می دهد، و در مقابل از طریق بازجذب و تجزیه غیر فعال می شوند. لیگاندهای گیرنده CB از آراشیدونیک اسید آزاد منشا می گیرند و ساختار شیمیایی آنها اکوزونوئید است. اولین eCB، N-arachidonoyl ethanolamide، از مغز خوک جداسازی شد و AEA نام گرفت. انواع لیپازها و هیدرولازها می توانند ترشح AEA از غشای پیش سازش، شامل N-acyl phosphatidyletha nolamine phospholipase D (NAPE-PLD) تحریک کنند. AEA گیرنده CB1 را فعال می کند و گیرنده CB2 به عنوان آگونیست نسبی، و به دنبال بازجذب آن توسط (FAAH) acid amide hydrolase و سایر آنزیم های مانند COX-2 غیر فعال می شود. یک eCB دیگر، ۲-AG است که از غشای پیش سازش توسط فسفولیپاز C (PLC) و ایزوفرم های دی اسیل گلیسرول آلفا و بتا (DAGLs) ترشح می شود. با این وجود، اکثریت عمده 2-AG بوسیله diacylglycerol lipase  $\alpha$  سنتز می شود. 2-AG گیرنده های CB1 و CB2 به عنوان آگونیست فعال می کند و پس از بازجذب، آن توسط (MAGL) monoacylglycerol lipase و به مقدار کمتر (ABHD6) hydrolase-6- $\alpha,\beta$  و (ABHD12)  $\alpha,\beta$ -hydrolase-12 هیدرولیز می شود. علاوه بر گیرنده های فوق الذکر CB1 و CB2، eCBs و فیتوکانابینوئیدها می توانند همچنین با سایر گیرنده ها مانند transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1)، گیرنده های غیر عادی کانابینوئید (abn-CBD)، G protein-coupled receptor 55 (GPR55) و گیرنده های فعال کننده کانابینوئید مانند PPAR $\gamma$  و PPAR $\alpha$  میانکنش ایجاد نماید. به طور جالبی، الگوی تعدیل GPR55 به دنبال فعال شدن میکروگلی بسیار مشابه به CB2 است و GPR55 Mrna پس از تیمار با LPS مشابه به CB2 با سرعت کمتری بیان می شود که نشان دهنده این مطلب است که فعالسازی میکروگلی و نحوه پروفایل ایجاد شده، بیان

گیرنده ها را کنترل می کند.



شکل ۴: روش های اصلی سنتز و تجزیه اندوکانابینوئیدها. eCBs لیپیدهایی هستند که برحسب نیاز از غشا پیش سازها به دلیل فعالیت لیپازهای خاص مانند NAPE-PLD یا DAGLα/β سنتز می شوند. AEA اساسا توسط FAAH تجزیه می شود، در حالی که 2-AG عموما بوسیله MAGL تجزیه می گردند، محصول نهایی آن آراشیدونیک اسید و اتانولامید است. کلمات اختصاری، NAT: N-acetyltransferase، NAPE: N-acyl phosphatidylethanolamide، sPLA2: فسفولیپیداز محلول A2، LysoNAPE: Lyso-N-acyl phosphatidylethanolamine، ABDH4: زنجیره هیدرولاز دربردارنده پروتئین ۴، AEA: آناندامید، PLC: فسفولیپاز C، PLD: فسفولیپید D، NAPE: N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine، p-AEA: فسفو-آنانتامید، gp-AEA: گلیسرول فسفوآنانتامید، NAPE-PLD: فسفوآنانتامید، PTPN22/INPP5D: پروتئین تیروزین فسفات بدون گیرنده نوع ۲۲، INPP5D: اینوزیتول ۵-فسفات، GDE1: گلیسرول فسفودی استر فسفودی استراز ۱، FAAH: هیدرولاز اسیدچرب آمید، COX2: سیکلواکسژناز ۲، PLA: فسفولیپاز A، DAG: دی اسیل گلیسرول، DAGL: دی اسیل گلیسرول لیپاز، 2-AG: arachidonoylglycerol-۲، MAGL: مونوگلیسرول لیپاز، ABDH6: زنجیره α/β هیدرولاز پروتئین ۶، ABDH12: زنجیره α/β هیدرولاز پروتئین ۱۲.

در ارتباط با گیرنده های کلاسیک کانابینوئید، CB1 به طور فراوانی توسط نورون های مغزی بیان می شود و در

سطح ایمنی کمتر توسط بافت های محیطی بیان می گردد. گیرنده های CB1، گیرنده های متصل به پروتئین پلاسما است که فعالیت چندین پروتئین پلاسمایی و مسیرهای داخل سلولی در نرون ها را به صورت وابسته به زمان تعدیل می کند. گزارش شده است که فعال سازی گیرنده های CB1 نورونی برای دومین مرتبه، neurotransmission را از طریق مهار کانال های کلسیمی پیش سیناپسی نوع-N و فعالسازی کانال های پتاسیومی درونی مهار می کند. به عبارت دیگر، فعالسازی این گیرنده ها برای دقیقه ها و ساعت ها تغییراتی را در بیان ژن القاء می کند که اثرات محافظ عصبی به عنوان مثال از طریق BDNF ایجاد می نماید. گیرنده های CB2، پروتئین های جفت هستند، گرچه آنها نسبت به گیرنده های CB1، پروفایل فرماکولوژیک کاملا متفاوتی دارد. همچنین گیرنده های CB2 عموما توسط سلول های ایمنی بیان می شوند، آنها همچنین در میکروگلی، آستروسیت ها، الیگودندروسیت ها، سلول های پیش ساز عصبی بیان می شوند. این دو گیرنده CB به خوبی شناسایی شده اند و آنها دارای ویژگی های فیزیولوژیکی متفاوت هستند. بنابراین، CB2 عموما با فعالیت ضد التهابی و تعدیل سیستم ایمنی CBs در ارتباط است.، چراکه آن عمدتا در سلول های سیستم ایمنی بیان می شود. در اینجا، ما بر روی اثرات خاص کانابینوئیدها در سیستم ایمنی و خصوصا در میکروگلی ها تمرکز خواهیم کرد.

## ۲.۲. کانابینوئیدها و التهاب: تعدیل ایمنی

جزئیات مربوط به ساختار و عملکرد گیرنده های CB و لیگاندهای درون زاد آنها هم اکنون در سلول ها سیستم ایمنی و میکروگلی ها شفاف سازی خواهد شد. گیرنده های CB1 در CNS، طحال، لوزه ها، و لوکوسیت های گردش خون محیطی بیان می شود و میزان بیان mRNA آن در سلول های سیستم ایمنی بدین ترتیب است: B cells > natural killer (NK) cells > polymorphonuclear neutrophils > CD8Tcells > monocytes > CD4Tcells. در مقابل، گیرنده های CB2 کاملا در سیستم ایمنی غالب هستند و با میزان بیان ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از CB1، عموما در B cells > NK cells، مونوسیت ها، نوتروفیل و سلول های T بیان می شوند. بعلاوه، CB2 همچنین در سلول های دندریتیک بیان می شوند. میزان گیرنده های CB تا حدود زیادی به وضعیت فعالسازی سلول های ایمنی بستگی دارد و به عنوان مثال گیرنده های CB1 در سلول های T از طریق

مکانیسم های دخیل با IL-4 بیشتر بیان می شود. مطالعات در مورد ماکروفاژهای صفاقی موش پیشنهاد می کند که CB2 می توانند تحت تاثیر میانجی گره های ایمنی باشند و فعالسازی آن شامل مهاجرت سلول های ایمنی در داخل و خارج CNS، همچنین تغییر در ترشح سیتوکین ها می شود. تحریک گیرنده های CB باعث تولید انفجار های شدید و سریع در فعالیت adenylate cyclase (AC) می شود که عموماً تشکیل cAMP و پیام رسانی آن را کاهش می دهد. این فعالیت ها بازتابی از تاثیر بر ساختار پیچیده آبخاری سلول است، چرا که کانابینوئیدهای طبیعی می توانند به عنوان آگونیست ها یا آنتاگونیست های AC در برخی شرایط عمل کنند.

اشتباه در تعادل بین دو نوع سلول های Th ناشی از کانابینوئیدها اهمیت زیادی داشته و می تواند تبعات جبران ناپذیری در پی داشته باشد. مهار Th1 توسط کانابینوئیدها از طریق مسیر سیتوکین مانند IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6 یا IL-12 صورت می گیرد و تقویت مسیر سیتوکین Th2، به طور بالقوه ای راه را برای درمان مبتنی بر CB باز می کند. در حقیقت، سرکوب Th1، باعث ایجاد نتایج امید بخش در مدل های آزمایشگاهی آرتریت و EAE شده است. سایر تاثیرات کانابینوئیدها ممکن است تعداد، تکثیر، تزاید، مهاجرت، تولید Igs یا ایزوتیپ های تبدیلی سلول های B و همچنین تزاید و فعالیت سیتوزولی سلول های NK را متاثر سازد.

به طور جالبی، ارتباط بین CBs و ماکروفاژها دو طرفه است، که راه را برای مطالعه مرتبط با eCBs و میکروگلی هموارتر می کند. ماکروفاژها هر دو نوع گیرنده کانابینوئید را بیان می کنند، هر چند که گیرنده CB2 بیشتر است و فعالسازی آنها تحت تاثیر ترشح میانجی گره های التهابی مانند سیتوکین های پیش التهابی یا NO است که باعث مهار فعالیت فاگوسیتیک و سرکوب ارائه آنتی ژن به سلول های T می شود. همه این تاثیرات بستگی به وضعیت فعالسازی ماکروفاژ دارد و آنها در وضیت پایه حداکثر و در وضیت استراحت و فعالیت کامل، حداقل هستند. همچنین ماکروفاژها می توانند eCBs مانند AEA و AG-2 سنتز کنند که می توانند تمایز و پاسخ های ایمنی را از طریق مکانیسم های وابسته و غیر وابسته به کانابینوئید تعدیل نمایند. همچنین گیرنده های CB1 و CB2، سایر گیرنده های دخیل در تغییرات ناشی از کانابینوئیدها شامل GPR55, PPAR $\gamma$  و گیرنده های adenosine A2 می شود. به طور قابل توجهی، چندین گزارش به بررسی بین تقابل بین پیام رسانی eCBSS و TLR پرداخته

اند. به عنوان مثال، CB1 التهاب ناشی از LPS در آدیپوسیت ها را تعدیل می کند و پاسخ تب ناشی از LPS را تعدیل می کند، درحالی که LPS مانع هیدرولیز ۲-AG در کبد/طحال و فعالسازی eCBSS در پاسخ های التهابی ناشی از آن می شود.

در ارتباط با سیستم ایمنی، کانابینوئیدها به عنوان میانجی گر شناخته شده اند و آنها نقش مهمی در حالت تعادل و هموستاز به عهده می گیرند. بنابراین، CBs کاربردهای درمانی امیدوار کننده ای در شرایط مختلف دارند که شامل آسم آلرژیک، بیماری های گوارشی و کبدی، بیماری های روماتوئید، تصلب شریان و بیماری های نروژنراتیو می شود.

### ۲.۳. میکروگلی و سیستم کانابینوئید

همانند ماکروفاژها، الگوی بلوغ، تمایز و فعالسازی میکروگلی های نیز تحت تاثیر تنظیمی سیستم CB است. شواهدی وجود دارد که میکروگلی دارای سیستم کامل eCBSS است، که نشان دهنده عملکردهای احتمالی جدید eCBs در سیگنالینگ اتوکرین یا پاراکرین و کنترل neuroinflammation می باشد. در حقیقت، این سلول ها مقدار زیادی eCBs تولید می کنند و تحت شرایط پاتولوژیک، آنها می توانند مسئول افزایش طولانی مدت میزان eCB در CNS باشند.

همانطوری که برای ماکروفاژ توضیح داده شد، بیان گیرنده های CB در میکروگلی تا حدود زیادی وابسته به پروفایل فعالسازی و بنابراین، فنوتیپ آنها است. در بافت مغز سالم، بیان گیرنده های CB1 و CB2 به طور مستقیم مورد بررسی قرار نگرفته است، چراکه فقط مقدار اندکی CB2mRNA قابل ارزیابی است. از مطالعات مربوط به ماکروفاژ پنداشته می شود که میکروگلی در وضعیت استراحت گیرنده های کانابینوئید را بیان نمی کند. در محیط کشت، میکروگلی در حالت پایه قرار دارد (به طور درون زاد فعال است)، احتمالاً این امر به دلیل القاء تولید کننده ها و مواد موجود در محیط کشت است. گیرنده CB1 در ارتباط با تاثیر CBs بر میکروگلی بسیار بحث برانگیز است. CB1 در کشت های میکروگلی موش، رت و نرم تنان مشاهده شده است، اما در انسان وجود ندارد، که باعث ایجاد اثرات متفاوت مانند افزایش (نرم تن) یا کاهش (رت) در تولید NO بوسیله میکروگلی می شود. برعکس، میکروگلی های

کشت داده شده از بافت های موش، رت یا انشان و همچنین سلول های رده BV-2 جوندگان، مقادیر نسبتا قابل توجهی از گیرنده های CB2 را بیان می کنند. به طور جالبی، مطالعات کلاسیک نشان داده اند که LPS بیان گیرنده CB2 در میکروگلی های بنیادی در محیط برون تنی کاهش می دهد، در حالی که ترکیبی از GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) پالز IFN $\gamma$  بیان این گیرنده را افزایش می دهند. بنابراین به نظر می رسد بیان CB2 با وضعیت فعالسازی این سلول ها تغییر می یابد. ما، اخیرا پی بردیم که هنگامی که میکروگلی به دنبال تحریک با LPS به طرف فنوتیپ M1 پلاریزه می شود و بیان هر دو گیرنده CB1 و CB2 کاهش می یابد، درحالی که بیان آنها در میکروگلی m2 پلاریزه شده با IL-4 + IL-13 یا TGF- $\beta$  افزایش می یابد. این پاسخ واگرا به سیگنال های پیش-التهابی و ضدالتهابی در سطح گیرنده های CB وابسته به فنوتیپهای میکروگلی است.

تحت شرایط neuroinflammatory در محیط درون تنی، بیان CB2 می تواند در سلول های میکروگلی فعال در ارتباط با پلاک هایی در مغز AD و همچنین در میکروگلی های فعال در طناب نخاعی پس از نروپاتی مشاهده گردد، اما در مواقع وجود درد قابل مشاهده نیست. علاوه بر این، CBS تاثیرات گوناگونی بر میکروگلی دارند، شامل: (i) افزایش تکثیر از طریق فعال کردن گیرنده های CB2، (ii) تاثیر بر مهاجرت سلولی، (iii) افزایش ویژگی های مفید میکروگلی، مانند ترشح BDNF یا القاء فاگوسیتوز، (iv) از بین بردن اثرات مخرب مانند رادیکال های آزاد یا سیتوکین های پیش التهابی.

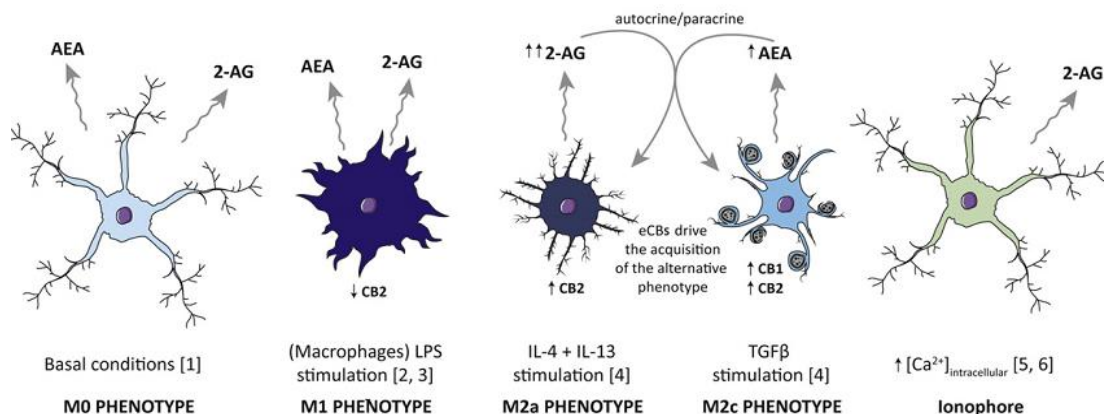
از آنجایی که اغلب مطالعات برون تنی نشان می دهند که غلظت های زیادی از CBS مورد نیاز است تا فعالیت های سیستم ایمنی تحت تاثیر قرار بگیرند، پیشنهاد شده است که این اجزاء همچنین می توانند بر روی سایر گیرنده ها مانند TRPV1, GPR55 یا PPAR $\gamma$  اثر کنند. نهایتا، عناصر جدید در سیستم eCB مانند N-arachidonoyl glycine (NAGly) سنتز شده از AEA از طریق مسیر وابسته به FAAH) و گیرنده GPR18 مطرح شده است. این فاکتورهای جدید ممکن است در القاء تغییر فنوتیپی یا هدایت مهاجرت میکروگلی نقش داشته باشند. علاوه بر میکروگلی، سایر عوامل مانند نرون ها و آستروسیت ها و eCBSS آنها نمی تواند در طول پاسخ های التهابی از بین



رود. به طور قابل توجهی، گزارشت اخیر اذعان کرده اند که DAGL $\alpha$  و MAGL به طور ترجیحی در نرون ها در مقایسه با میکروگلی یا آستروسیت بیان می شوند و متابولیسم بین سلولی 2-AG یک فرآیند مشارکتی بین آستروسیت و نرون ها است. در حقیقت، تخلیه انتخابی MAGL در آستروسیت ها التهاب نرونی القاء شده توسط LPS را کاهش می دهد.

#### ۲,۴ میکروگلی آندوکannabinoidها را سنتز می کنند

در CNS، eCBs توسط سلول های نرونی و ایمنی تولید می شوند (نرون ها و میکرو گلی ها) و به نظر می رسد که آنها در شبکه ایمنی-عصبی نقش مهمی را برعهده داشته باشند. ساختارهای مربوط به سنتز و غیرفعالسازی eCBs به نظر می رسد در میکروگلی وجود داشته باشد که می تواند eCBs را در صورت نیاز در پاسخ به افزایش کلسیم داخل سلولی سنتز کند، به طوری که افزایش ۲ تا ۳ برابری در میزان 2-AG پس از تماس با یونوفر های کلسیم قابل مشاهده است. میکروگلی RTMGL1 رت 2-AG و AEA در شرایط پایه ای سنتز می کند، و ماکروفاژها می توانند eCBs را به دنبال تحریک LPS تولید کنند. در حقیقت، میکروگلی ۲۰ برابر بیشتر از آستروسیت ها و نرون ها eCBs تولید می کنند و بنابراین پیشنهاد شده است که این سلول ها منبع اصلی eCBs در شرایط neuroinflammatory است. به طور بحث برانگیزی، ما اخیرا نشان دادیم که میکروگلی M2a کشت داده شده رت، به طور انتخابی سنتز 2-AG را به شکل وابسته به زمان افزایش می دهند، درحالی که میکروگلی M2c سنتز AEA را افزایش می دهد. این مشاهدات پیشنهاد کننده یک زمینه وابسته به عامل محرک ضد التهابی و مکانیسم های ترمیمی فعال 2-AG و AEA در جهت افزایش فعالیت اتوکرین سلول است.



شکل ۵: فنوتیپ میکروگلی و سنتز آندوکانابینوئیدها. خلاصه ای از گزارشات سنتز eCBs در میکروگلی در محیط برون تنی، هنگامی که با انواع مختلفی از عوامل قطبی کننده تحریک می شوند، و همچنین تحت شرایط استراحت و به دنبال تحریک یونوفر کلسیم به تصویر کشیده شده است. اولاً، میکروگلی AG-۲ و AEA را تحت شرایط پایه سنتز می کنند. گزارش شده است که پس از تحریک LPS، ماکروفاژهای M1 می توانند سنتز دو eCBs اصلی را افزایش دهند و بیان گیرنده CB2 کاهش دهند. به طور انتخابی، میکروگلی M2a و M2c سنتز AG-۲ و AEA را به عهده دارند و بیان گیرنده CB2 را افزایش می دهند و هنگامی که با یونوفر کلسیم تیمار می شوند، میکروگلی ها نیز AG-۲ را سنتز می کنند.

سنتز eCBs توسط محرک های مختلف در میکروگلی در شکل ۵ به تصویر کشیده شده است که ما نشان می دهیم که میزان eCBs تحت شرایط التهاب نرونی افزایش می یابد و خصوصاً، افزایش در AG-۲ در مغز موش EAE وجود دارد، درحالی که سنتز AG-۲ به طور چشمگیری در موش 7 P2X purinoceptor (P2X7) کاهش می یابد. از آنجایی که گیرنده های P2X7 فقط توسط میکروگلی فعال شده بیان می شود، این اطلاعات نظریه سنتز و فعالیت eCBs مربوط به وضعیت فعالسازی میکروگلی و پروفایل های M1/M2 حمایت می کند. به عبارت دیگر، غیرفعالسازی eCBs در میکروگلی بستگی به فعالیت آنزیم هایی دارد که آنها را تجزیه می کند (عموماً، FAAH و MAGL)، اما، همچنین هیدرولاز سرین ABDH6 بی تاثیر نیست. از این جهت، مهار انتخابی تجزیه eCB در جهت ارتقاء سیگنالینگ eCB و اثرات مفید آنها در neuroinflammation ممکن است یک ابزار درمانی امید بخش را فراهم سازد.

## ۲.۵. آندوکانابینوئیدها اکتساب فنوتیپ جایگزین را در میکروگلی به عهده می گیرد

از آنجایی که میکروگلی M2 بیان گیرنده های eCB را افزایش می دهد، افزایش در تولید eCB می تواند باعث فعال سازی CB1 یا CB2 و آبخار پیام رسانی اختصاصی eCB شود، که باعث تقویت پروفایل M2 می شود. در حقیقت، ما نشان داده ایم که تماس میکروگلی رت یا انسان با غلظت های اندک AG-۲ و AEA بیان شناساگر

Arg-1 میکروگلی M2 به‌همراه سایر شناساگرهای فنوتیپ جایگزین مانند سرکوب کننده سیگنالیگ ۳ سیتوکاین افزایش می‌دهد. این داده از این فرضیه که eCBSS در تعدیل پاسخ‌های مربوط به سیستم ایمنی در میکروگلی از طریق القاء فنوتیپ M2 نقش دارد، حمایت می‌کند. این تقویت پروفایل جایگزین میزان فعالسازی بیش از حد میکروگلی را تعدیل کند و بدین ترتیب از آسیب بیشتر به بافت‌ها و عوارض مخرب آن جلوگیری نماید. در ارتباط با این نتایج، تیمار با AG-۲ ماکروفاژها را به طرف فنوتیپ جایگزین در موش‌های EAE پلاریزه می‌کند و بدین طریق فازی حاد و مزمن بیماری را تقلیل می‌بخشد. بعلاوه، مهار گیرنده‌های CB1 و CB2 با آنتاگونیست‌های انتخابی اکتساب فنوتیپ‌های جایگزین را در میکروگلی‌های کشت داده شده، فرو می‌نشانند. نتایج حاصل از موش CB2<sup>-/-</sup> اهمیت سیگنالیگ CB2 را در میکروگلی‌های کشت داده شده برجسته می‌سازد، چراکه این سلول‌ها به طرف فنوتیپ M2 پلاریزه نمی‌کند، دارای تغییراتی در مورفولوژی و فعالیت فاگوسیتیک است. به‌طور مشابهی، فعالسازی CB2 بوسیله JWH-015 مهار فاگوسیتوز مشتق از CD40 تعدیل می‌کند و گیرنده‌های CB2 در ماکروفاژهای فعال شده توسط dectin-1 دخیل هستند.

بر اساس این نتایج، ما سناریو زیر را به دنبال جراحی و التهاب در مغز مطرح می‌کنیم. پاسخ‌آغازی شامل اجرای فعالیت‌های میکروگلی M1 پارانشیم مغزی، همچنین آنها می‌توانند از حالت پایه به پروفایل M2 برای جلوگیری از اختلالات هموستاز مغزی از طریق مکانیسم‌های دخیل در تولید eCBS و سیگنالیگ در حالت اتوکراین و پاراکراین داشته باشد. در حقیقت، ترشح انتخابی AG-۲ یا AEA در پاسخ به تحریک سیتوکین مهم است. از طرفی ریزمحیط دائماً در پاسخ به التهاب یا جراحی تغییر می‌یابد و بدین شکل پاسخ سلول‌های میکروگلی باید دینامیک و سازگاری یافته به این تغییرات است. در حقیقت، در محیط برون تنی eCBS در سلول‌های تحریک شده با LPS و تحت شرایط پایه ای سنتز می‌شود، اما در حالت فعالسازی جایگزین در چنین شرایطی سنتز eCBS صورت نمی‌گیرد، سلول‌های میکروگلی نه تنها نیاز به تولید eCB دارند، اما همچنین احتیاجات فوق‌الذکر نیز برای القاء قطبیت M2 لازم است. فعالسازی eCBSS از طریق گیرنده‌های CB2، یک پروفایل ضد التهابی در ماکروفاژهای انسانی و سلول‌های اسفنجی ایجاد می‌نماید. بنابراین، شواهد ارائه شده در اینجا، از این ایده که سیگنال‌های پیش

و ضد التهابی در سلول های میکروگلی می تواند eCBSS در شرایط neuroinflammatory تعدیل کند، حمایت می کند، به طوری که به شکل انتخابی برخی از اجزا را تحت تاثیر قرار می دهد. به طور خلاصه، تحریک های ضد التهابی در ابتدا می تواند سازواره های کانابینوئید را در جهت افزایش سنتز ۲-AG و AEA تغییر دهد، تا تولید گیرنده های CB خصوصا CB2 افزایش یابد. متعاقبا، ترشح eCBs توسط میکروگلی می تواند به شکل اتوکراین یا پاراکراین عمل کند و از طریق گیرنده های CB اقداماتی را میانجی گری کنه که برای بیان شناساگرهای فنوتیپ های جایگزین و فاگوسیتوز حیاتی هستند. این شرایط بازتابی از اثرات مناسب و ملایم CBS بر تغییرات فنوتیپی میکروگلی، به همراه تاثیر آنها بر فاگوسیتوز، تکثیر و مهاجرت است. چنین پدیده هایی می تواند اثرات محافظتی و تعدیلی eCBSS در کنترل و بازیابی تعادل بافتی در پاسخ به التهاب CNS برجسته سازد.

### ۳. هدف قرار دادن میکروگلی: مسائل درمانی کانابینوئید در التهاب نرونی

به نظر می رسد سلول های ایمنی و میکروگلیکله سازواره که برای یک eCBSS کارآمد لازم است را بیان می کنند و به طور وسیعی شناخته شده است که CBS مانع neuroinflammation می شود. بدین شکل، فرآیندهای التهابی می تواند از لحاظ فارماکولوژیکی توسط CBS کنترل شود تا از آسیب بافتی و بیماری های مرتبط جلوگیری شود، شامل: (i) از طریق اثر بر سد خونی-مغزی عبور سلول های ایمنی به داخل CNS را محدود می کند که باعث کاهش واکنش های ایمنی در مغز می شود، (ii) تاثیر گذاشتن بر پاسخ های میکروگلی/ماکروفاژ از طریق تعدیل پروفایل فعالسازی به طرف اثرات ضدالتهابی. علاوه بر فعالیت تعدیلی بر سیستم ایمنی، لیگاندهای CB و ممانعت کننده های MAGL در مدل AD و PD درون تنی و برون تنی محافظ عصب است. به نظر می رسد CBS علائم MS را در مدل حیوانی و مدل EAE تقلیل می دهد، درحالی که آن علائم را کاهش داده و به تاخیر می اندازد، در صوتی که پس از انکوباسیون تجویز شود. THC به طور روزانه قبل از آغاز علائم EAE تجویز می شود تا با رخداد کمتر و کوتاه تر طول دوره EAE همراه باشد. تجویز eCBs یا مهار کننده های انتخابی AEA مجدد بازجذب می شود (AM374) و هیدرولیز می کند (AM404: FAAH)، که متعاقبا میزان درون زاد AEA و احتمالا ۲-AG در مدل مزمن EAE افزایش می دهد. تجویز ۲-AG همچنین فاز مزمن و حاد بیماری در EAE همراه با پاتولوژی

آکسونی و قطبیت میکروگلی/ماکروفاژ به طرف فنوتیپ M2 تقلیل می دهد. در این خط، تیمار با ABDH6 مهار کننده WWL70 که متعاقبا میزان AG-2 در مغز افزایش می دهد، علائم بالینی EAE کاهش می دهد، نفوذ سلول های T و میکروگلی از طریق مکانیسم های دخیل در CB2 با الگوهای لازم کاهش می دهد، چراکه این تاثیرات درمانی در موش EAE هنگامی که همراه با آنتاگونیست CB2 یا در موش  $^{-/-}$ CB2 وجود ندارند.

در مدل TMEV-IDD، شواهدی زیادی وجود دارند که نشان دهنده افزایش بیان درون زاد eCBSS توسط تجویز CBs یا از طریق تعدیل فارماکولوژیک است. بعلاوه، تاثیرات محافظ عصبی و ضد التهابی کانابینوئیدها در بیماری های CNS و مدل های حیوانی به اثبات رسیده است. در مدل های AD، آگونیست های گیرنده CB میزان نیریت و مهاجرت میکروگلی را در محیط برون تنی کاهش می دهد، در حالی که از بیان ژن سیتوکین ها جلوگیری می کند. بعلاوه، CBs پاکسازی  $\beta$ -amyloid را در شبکه کرونوئید افزایش می دهد. در همین راستا، آگونیست انتخابی CB2 با عنوان AM1241 در مدل آمیوتروپیک اسکروز جانبی به تاخیر می اندازد. درگیری CBs حفاظت از عصب و تعدیل سیستم ایمنی در مدل های سخته نیز مشهود است، چراکه فعالسازی CB2 نشان داده شده است که آنفاریکتوس مغزی تا عملکرد نروموتور در ارتباط کاهش لوکوسیت و چسبندگی به BBB بهبود بخشید. در حقیقت، تداخل گیرنده CB2 در موش های  $^{-/-}$ CB2 مشهود است. سایر گزارش ها همچنین اهمیت گیرنده های CBs در درمان سخته و آسیب های ایسکمیک برجسته می سازند. در PD، نتایج بحث برانگیزی که برخی حاکی از اثرات مفید و برخی دیگر حاکی از اثرات مخرب است، در پیامدهای حاصل از بیماری گزارش شده است. گیرنده های CB1 در نواحی مانند striatum, basal ganglia و substantia nigra بیان می شود که گیرنده های D1 و D2 را آنتاگونیزه می کند. داده های اخیر پیشنهاد می کنند که گیرنده های CB1 می تواند یک عامل درمانی برای تعدیل عدم تعادل نرون های glutamatergic و GABAergic در PD است. گرچه، موش  $^{-/-}$  CB1 میزان کمتری از بدحرکتی را نشان می دهد اما نمی توان به طور مستقیم و قطعی اذعان کرد که یا این اثرات وابسته به CB1 است یا نه. علاوه بر تاثیرات فوق الذکر تاثیر بر قطبیت میکروگلی به طرف فنوتیپ ترمیمی، تاثیرات تعدیلی سیستم ایمنی شامل فعالسازی CB2 و افزایش ترشح فاکتورهای ضد التهابی مانند IL-10 می شود، در حالی که

کاهش یا حتی مهار سایتوکاین های پیش التهابی مانند  $IL-1\beta, IL-6, TNF\alpha, CCR2$  یا  $iNOS$  ممکن است هرگز رخ ندهد. به طور جایگزینی، CBS همچنین تاثیرات تعدیلی سیستم ایمنی بر سلول های سیستم ایمنی، مانند ماکروفاژ، سلول های B و T، تعادل سیتوکین های پروفایل ضد-التهابی سوق می دهد. به طور خلاصه، و براساس فراوانی فعالیت های تعدیلی سیستم ایمنی CBS در میکروگلی و سیستم ایمنی، این ترکیبات پتانسیل عظیمی در جهت مداخلات دارویی در طول فرآیندهای *neuroinflammatory* به منظور جلوگیری از فعالسازی روندهای مزمن التهابی دارد. همچنین، آنها محیط ترمیمی را ارتقاء می بخشند تا تعادل به وضعیت عادی بازگردد.

تلاش ما این بود که یک دید خوب و جامع در ارتباط با eCS و تاثیر آن بر CNS انسان در حالت سلامت و بیماری ارائه نماییم، همچنین چالش های جدید و رهیافت های درمانی را برجسته سازیم. در ارتباط با شرایط *neuroinflammatory* و میکروگلی پتانسیل ستفاده از داروهای مرتبط با Ecs که القاء آگونیست های CB2 را می کنند، مانند مهار کننده های FAAH و MAGL (مدلی های MS, EAE, TMEV-IDD) باید بیشتر بررسی شود. برخی اختلالات مربوط به *neuroinflammation*، بیان گیرنده های CB2 را هنگامی که علائم بیماری عود کند، تحریک می کنند (PD و MS). این امر احتمال استفاده از کانابینوئیدهای جزئی جهت استفاده از مزیت های آن را ارتقاء می دهد. فیتوکانابینوئیدهای مشتق از کانابینوئید وجود دارند که دارای فعالیت بیولوژیک و پتانسیل درمانی در مدل حیوانی بیماری های CNS با اجزای التهابی هستند. به طور جالبی، نسبت ۱ به ۱ ( $Nabiximols$ ; Sativex®) دارای اثرات مفید برای بیماران MS است تا درد های ناشی از نروپاتی و علائم بیماری را تقلیل دهد. پی برده شده که Sativex® دارای اثرات مفید در مدل حیوانی MS, EAE, TMEV-IDD، از طریق کاهش فعالیت میکروگلی است. اطلاعات ارائه شده در این مقاله، کاملاً برای استفاده بالینی کاربرد دارد. بنابراین، هم اکنون نیاز به کارآزمایی های بالینی وجود دارد تا بهترین دارو با دز بهینه و استراتژی درمانی مناسب برای اختلالات *neuroinflammatory* انتخاب شود. تا کنون تحقیقات درمانی داروهای مبتنی بر eCS هنوز به خوبی شناخته نشده است و نیاز به بررسی های بیشتر وجود دارد.

## ۴. خلاصه و نتیجه گیری

سلول های میکروگلی نقش بسیار حیاتی در neuroinflammation بازی می کند. هستی زایی و عملکرد این سلول ها در CNS، آنها را جز الزامی جهت حفظ تعادل بافتی کرده است، به طوری که به سرعت و دینامیک قطبیت محیط را تغییر می دهد. بین وضعیت فعالسازی کلاسیک و جایگزین، میکروگلی های پیشگام می تواند با طیف وسیعی از تغییرات مورفولوژی تطابق یابد، به طوری که میانجی گره های متمایزی را که به آنها امکان کشتن، فاگوسیتوز و بازسازی بافت، بازگردانی وضعیت نرمال CNS می دهد. یه دسته از پیچیدگی های جدید، در ارتباط با CBS های درون زاد بروز کرده است، به طوری که eCBS می تواند فعالیت و پروفایل ضد التهابی را تعدیل کند. این امر، آنها را به یک ابزار درمانی جهت جلوگیری از التهاب مزمن و ارتقاء سناریو ترمیمی و مفید در اختلالات عصبی تبدیل کرده است. شواهد ارائه شده در این مقاله مروری نشان می دهد که eCBS یک مکانیسم دفاعی ارائه می کند که از وخامت روند التهابی بافت عصبی جلوگیری می کند. هنگامی که این ترکیبات به طور درون زاد افزایش می یابند و یا به صورت برون زاد تزریق می شوند، اثرات مفیدی را با تاثیر بر میکروگلی ها، تقلیل علایم بیماری و تعدیل پیشرفت التهاب های عصبی اعمال می نمایند.

## References

- Aarum, J., Sandberg, K., Haerberlein, S. L., & Persson, M. A. A. (2003). Migration and differentiation of neural precursor cells can be directed by microglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 15983–15988.
- Ajami, B., Bennett, J. L., Krieger, C., Tetzlaff, W., & Rossi, F. M. (2007). Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci* 10, 1538–1543.
- Akiyama, H., & McGeer, P. L. (1990). Brain microglia constitutively express beta-2 integrins. *J Neuroimmunol* 30, 81–93.
- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., et al. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21, 383–421.
- Alliot, F., Lecain, E., Grima, B., & Pessac, B. (1991). Microglial progenitors with a high proliferative potential in the embryonic and adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 1541–1545.
- Amor, S., Puentes, F., Baker, D., & Van der Valk, P. (2010). Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 129(2), 154–169.
- Arévalo-Martín, A., García-Ovejero, D., Gómez, O., Rubio-Araiz, A., Navarro-Galve, B., Guaza, C., et al. (2008). CB2 cannabinoid receptors as an emerging target for demyelinating diseases: from neuroimmune interactions to cell replacement strategies. *Br J Pharmacol* 153, 216–225.
- Arévalo-Martín, A., Vela, J. M., Molina-Holgado, E., Borrell, J., & Guaza, C. (2003). Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 23, 2511–2516.
- Austin, S. A., Floden, A. M., Murphy, E. J., & Combs, C. K. (2006). Alpha-synuclein expression modulates microglial activation phenotype. *J Neurosci* 26, 10558–10563.
- Baker, D., Pryce, G., Croxford, J. L., Brown, P., Pertwee, R. G., Makriyannis, A., et al. (2001). Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 15, 300–302.
- Bayewitch, M., Rhee, M. H., Avidor-Reiss, T., Breuer, A., Mechoulam, R., & Vogel, Z. (1996). (–)-Delta9-tetrahydrocannabinol antagonizes the peripheral cannabinoid receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 271, 9902–9905.
- Becher, B., & Antel, J. P. (1996). Comparison of phenotypic and functional properties of Bessis, A., Bechade, C., Bernard, D., & Roumier, A. (2007). Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia* 55, 233–238.
- Bisogno, T., Howell, F., Williams, G., Minassi, A., Cascio, M. G., Ligresti, A., et al. (2003). Cloning the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol* 163, 436–438.
- Blalock, E. M., Geddes, J. W., Chen, K. C., Porter, N. M., Markesbery, W. R., & Landfield, P. W. (2004). Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 2173–2178.
- Blankman, J. L., Simon, G. M., & Cravatt, B. F. (2007). A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 14, 1347–1356.
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 8, 57–69.
- Börner, C., Bedini, A., Höllt, V., & Kraus, J. (2008). Analysis of promoter regions regulating basal and interleukin-4-inducible expression of the human CB1 receptor gene in T lymphocytes. *Mol Pharmacol* 73, 1013–1019.
- Bouaboula, M., Rinaldi, M., Carayon, P., Carillon, C., Delpech, B., Shire, D., et al. (1993). Cannabinoid receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem* 214, 173–180.
- Brusco, A., Tagliaferro, P., Saez, T., & Onaivi, E. S. (2008). Postsynaptic localization of CB2 cannabinoid receptors in the rat hippocampus. *Synapse* 62, 944–949.
- Bruttger, J., Karram, K., Wörtge, S., Regen, T., Marini, F., Hoppmann, N., et al. (2015). Genetic cell ablation reveals clusters of local self-renewing microglia in the mammalian central nervous system. *Immunity* 43(1), 92–106.
- Burnette-Curley, D., & Cabral, G. A. (1995). Differential inhibition of RAW264.7 macrophage tumoricidal activity by delta 9tetrahydrocannabinol. *Proc Soc Exp Biol Med* 210, 64–76.
- Cabral, G. A., & Staab, A. (2005). Effects on the immune system. *Handb Exp Pharmacol* 168, 385–423.
- Carlisle, S. J., Marciano-Cabral, F., Staab, A., Ludwick, C., & Cabral, G. A. (2002). Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. *Int Immunopharmacol* 2, 69–82.

- immediately ex vivo and cultured human adult microglia. *Glia* 18, 1–10.
- Beers, D. R., Henkel, J. S., Xiao, Q., Zhao, W., Wang, J., Yen, A. A., et al. (2006). Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 16021–16026.
- Benito, C., Núñez, E., Tolón, R. M., Carrier, E. J., Rábano, A., Hillard, C. J., et al. (2003). Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaques-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci* 23, 11136–11141.
- Benito, C., Romero, J. P., Tolón, R. M., Clemente, D., Hillard, C. J., Docagne, F., et al. (2007). Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *J Neurosci* 27, 2396–2402.
- Berdyshev, E. V., Schmid, P. C., Krebsbach, R. J., Hillard, C. J., Huang, C., Chen, N., et al. (2001). Cannabinoid-receptor-independent cell signaling by N-acyl ethanolamines. *Biochem J* 360, 67–75.
- Bernardo, A., Ajmone-Cat, M. A., Gasparini, L., Ogini, E., & Minghetti, L. (2005). Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is activated in rat microglial cells by the anti-inflammatory drug HCT1026, a derivative of flurbiprofen. *J Neurochem* 92, 895–903.
- Bertrand, J. Y., Jalil, A., Klaine, M., Jung, S., Cumano, A., & Godin, I. (2005). Three pathways to mature macrophages in the early mouse yolk sac. *Blood* 106, 3004–3011.
- Colangelo, V., Schurr, J., Ball, M. J., Pelaez, R. P., Bazan, N. G., & Lukiw, W. J. (2002). Gene expression profiling of 12633 genes in Alzheimer hippocampal CA1: transcription and neurotrophic factor down-regulation and up-regulation of apoptotic and pro-inflammatory signaling. *J Neurosci Res* 70, 462–473.
- Colton, C. A. (2009). Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol* 4, 399–418.
- Colton, C. A., Mott, R. T., Sharpe, H., Xu, Q., Van Nostrand, W. E., & Vitek, M. P. (2006). Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD. *J Neuroinflammation* 3, 27.
- Conde, J. R., & Streit, W. J. (2006). Microglia in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 65, 199–203.
- Correa, F., Hermángomez, M., Mestre, L., Loria, F., Spagnolo, A., Docagne, F., et al. (2010). Anandamide enhances IL-10 production in activated microglia by targeting CB(2) receptors: roles of ERK1/2, JNK, and NF- $\kappa$ B. *Glia* 58, 135–147.
- Cravatt, B. F., & Lichtman, A. H. (2003). Fatty acid amide hydrolase: an emerging therapeutic target in the endocannabinoid system. *Curr Opin Chem Biol* 7, 469–475.
- Croxford, J. L., & Yamamura, T. (2005). Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol* 166, 3–18.
- Daneman, R. (2012). The blood–brain barrier in health and disease. *Ann Neurol* 72, 648–672.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39, 889–909.
- Davalos, D., Grutzendler, J., Yang, G., Kim, J. V., Zuo, Y., Jung, S., et al. (2005). ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat Neurosci* 8, 752–758.
- David, S., & Kroner, A. (2011). Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 12, 388–399.
- Del Río-Hortega, P. (1932). In W. Penfield (Ed.), *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System* (pp. 481–534). Hoeber.
- Desestret, V., Riou, A., Chauveau, F., Cho, T.-H., Devillard, E., Marinescu, M., et al. (2013). In vitro and in vivo models of cerebral ischemia show discrepancy in therapeutic effects of M2 macrophages. *PLoS One* 8, e67063.
- Di Marzo, V. (2011). Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the timeline. *Nat Neurosci* 14, 9–15.
- Di Marzo, V., Bisogno, T., De Petrocellis, L., Melck, D., Orlando, P., Wagner, J. A., et al. (1999). Biosynthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in circulating and tumoral macrophages. *Eur J Biochem* 264, 258–267.
- DiCarlo, G., Wilcock, D., Henderson, D., Gordon, M., & Morgan, D. (2001). Intrahippocampal LPS injections reduce Abeta load in APP + PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging* 22, 1007–1012.
- Dirikoc, S., Priola, S. A., Marella, M., Zsünger, N., & Chabry, J. (2007). Nonpsychoactive cannabidiol prevents prion accumulation and protects neurons against prion toxicity. *J Neurosci* 27, 9537–9544.
- Durafourt, B. A., Moore, C. S., Zammit, D. A., Johnson, T. A., Zaquia, E., Guiot, M. C., et al. (2012). Comparison of polarization properties of human microglia and blood-derived macrophages. *Glia* 60, 717–727.
- Ehrhart, J., Obregon, D., Mori, T., Hou, H., Sun, N., Bai, Y., et al. (2005). Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation* 2, 29.
- Eljaschewitsch, E., Witting, A., Mawrin, C., Lee, T., Schmidt, P. M., Wolf, S., et al. (2006). The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 49, 67–79.
- Elmore, M. R. P., Najafi, A. R., Koike, M. A., Dagher, N. N., Spangenberg, E. E., Rice, M. A., et al. (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.
- Facchinetti, F., Del Giudice, E., Furegato, S., Passarotto, M., & Leon, A. (2003). Cannabinoids ablate release of TNF $\alpha$  in rat microglial cells stimulated with lipopolysaccharide. *Glia* 41, 161–168.
- Fedoroff, S., Zhai, R., & Novak, J. P. (1997). Microglia and astroglia have a common progenitor cell. *J Neurosci Res* 50, 477–486.
- Feliú, A., Moreno-Martet, M., Mecha, M., Carrillo-Salinas, F. J., de Lago, E., Fernández-Ruiz, J., & Guaza, C. (2015). A Sativex®-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. *Br J Pharmacol* 172(14), 3579–3595.
- Carrier, E. J., Kearn, C. S., Barkmeier, A. J., Brees, N. M., Yang, W., Nithipatikom, K., et al. (2004). Cultured rat microglial cells synthesize the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol, which increases proliferation via a CB2 receptor-dependent mechanism. *Mol Pharmacol* 65, 999–1007.
- Centonze, D., Finazzi-Agrò, A., Bernardi, G., & Maccarrone, M. (2007). The endocannabinoid system in targeting inflammatory neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci* 28, 180–187.
- Cherry, J. D., Olschowka, J. O., & O'Banion, M. K. (2014). Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation* 11, 10–15.
- Chiurchiù, V., Lanuti, M., Catanzaro, G., Fezza, F., Rapino, C., & Maccarrone, M. (2014). Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor. *Atherosclerosis* 233, 55–63.
- Chorr, V., Le Charpentier, T., Lebon, S., Oré, M. V., Celador, I. L., Jossierand, J., et al. (2013). Characterization of phenotype markers and neurotoxic potential of polarised primary-microglia in vitro. *Brain Behav Immun* 32, 70–85.
- Fujita, S., & Kitamura, T. (1975). Origin of brain macrophages and the nature of the so-called microglia. *Acta Neuropathol Suppl* 6, 291–296.
- Furlan, R., Poliani, P. L., Galbiati, F., Bergami, A., Grimaldi, L. M., Comi, G., et al. (1998). Central nervous system delivery of interleukin 4 by a nonreplicative herpes simplex type 1 viral vector ameliorates autoimmune demyelination. *Hum Gene Ther* 9, 2605–2617.
- Galea, I., Palin, K., Newman, T. A., Van Rooijen, N., Perry, V. H., & Boche, D. (2005). Mannose receptor expression specifically reveals perivascular macrophages in normal, injured, and diseased mouse brain. *Glia* 49, 375–384.
- Galiègue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussosoy, D., Carrière, D., Carayon, P., et al. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 232, 54–61.
- Gao, H. M., Kotzbauer, P. T., Uryu, K., Leight, S., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2008). Neuroinflammation and oxidation/nitration of alphasynuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. *J Neurosci* 28, 7687–7698.
- García-Ovejero, D., Arévalo-Martín, A., Navarro-Galve, B., Pinteaux, E., Molina-Holgado, E., & Molina-Holgado, F. (2013). Neuroimmune interactions of cannabinoids in neurogenesis: focus on interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) signalling. *Biochem Soc Trans* 41, 1577–1582.
- Gerhauser, I., Hansmann, F., Puff, C., Kumnok, J., Schaudien, D., Wewetzer, K., et al. (2012). Theiler's murine encephalomyelitis virus induced phenotype switch of microglia in vitro. *J Neuroimmunol* 252, 49–55.
- Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., et al. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 330, 841–845.
- Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D., & Huber, T. (2013). Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci* 7, 45.
- Gokoh, M., Kishimoto, S., Oka, S., & Sugiura, T. (2007). 2-arachidonoylglycerol enhances the phagocytosis of opsonized zymosan by HL-60 cells differentiated into macrophage-like cells. *Biol Pharm Bull* 30, 1199–1205.
- Gomez Perdiguero, E., Schulz, C., & Geissmann, F. (2013). Development and homeostasis of "resident" myeloid cells: the case of the microglia. *Glia* 61, 112–120.
- Grabner, G. F., Eichmann, T. O., Wagner, B., Gao, Y., Farzi, A., Taschler, U., et al. (2016). Deletion of monoglyceride lipase in astrocytes attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *J Biol Chem* 291(2), 913–923.
- Graeber, M. B. (2010). Changing face of microglia. *Science* 330, 783–788.
- Guo, Y., Zhang, H., Yang, J., Liu, S., Bing, L., Gao, J., & Hao, A. (2013). Granulocyte colony-stimulating factor improves alternative activation of microglia under microenvironment of spinal cord injury. *Neuroscience* 238, 1–10.
- Hains, B. C., & Waxman, S. G. (2006). Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *J Neurosci* 26(16), 4308–4317.
- Hao, C., Richardson, A., & Fedoroff, S. (1991). Macrophage-like cells originate from neuroepithelium in culture: characterization and properties of the macrophage-like cells. *Int J Dev Neurosci* 9, 1–14.
- Henkel, J. S., Beers, D. R., Zhao, W., & Appel, S. H. (2009). Microglia in ALS: the good, the bad and the resting. *J Neuroimmune Pharmacol* 4(4), 389–398.
- Heppner, F. L., Greter, M., Marino, D., Falsig, J., Raivich, G., Hövelmeyer, N., et al. (2005). Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. *Nat Med* 11, 146–152.
- Herber, D. L., Roth, L. M., Wilson, D., Wilson, N., Mason, J. E., Morgan, D., et al. (2004). Time-dependent reduction in Abeta levels after intracranial LPS administration in APP transgenic mice. *Exp Neurol* 190, 245–253.
- Herbomel, P., Thisse, B., & Thisse, C. (2001). Zebrafish early macrophages colonize cephalic mesenchyme and developing brain, retina and epidermis through a M-CSF receptor-dependent invasive process. *Dev Biol* 238, 274–288.
- Herder, V., Iskandar, C. D., Kegler, K., Hansmann, F., Elmarabet, S. A., Khan, M. A., et al. (2015). Dynamic changes of microglia/macrophage M1 and M2 polarization in Theiler's murine encephalomyelitis. *Brain Pathol* 25, 712–723.
- Hermángomez, M., Carrillo-Salinas, F. J., Mecha, M., Correa, F., Mestre, L., Loria, F., et al. (2014). Brain innate immunity in the regulation of neuroinflammation: therapeutic strategies by modulating CD200–CD200R interaction involve the cannabinoid system. *Curr Pharm Des* 20, 4707–4722.
- Heumann, R., Moratalla, R., Herrero, M. T., Chakrabarty, K., Drucker-Colin, R., García-



- Fenn, A. M., Hall, J. C., Gensel, J. C., Popovich, P. G., & Godbout, J. P. (2014). IL-4 signaling drives a unique arginase +/IL-1 $\beta$  + microglia phenotype and recruits macrophages to the inflammatory CNS: consequences of age-related deficits in IL-4R $\alpha$  after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci* 34(26), 8904–8917.
- Fenn, A. M., Henry, C. J., Huang, Y., Dugan, A., & Godbout, J. P. (2012). Lypopolysaccharide-induced interleukin (IL)-4 receptor- $\alpha$  expression and corresponding sensitivity to the M2 promoting effects of IL-4 are impaired in microglia of aged mice. *Brain Behav Immun* 26, 766–777.
- Fernández-López, D., Martínez-Orgado, J., Nuñez, E., Romero, J., Lorenzo, P., Moro, M. A., et al. (2006). Characterization of the neuroprotective effect of the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vitro model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Pediatr Res* 60, 169–173.
- Fitzpatrick, J. K., & Downer, E. (2016). Toll-like receptor signaling as a cannabinoid target in multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.009>.
- Fontainhas, A. M., Wang, M., Liang, K. J., Chen, S., Mettu, P., Damani, M., et al. (2011). Microglial morphology and dynamic behavior is regulated by ionotropic glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *PLoS One* 6, e15973.
- Fowler, C. J. (2012). Anandamide uptake explained? *Trends Pharmacol Sci* 33, 181–185.
- Frank-Cannon, T. C., Alto, L. T., McAlpine, F. E., & Tansey, M. G. (2009). Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener* 4, 47.
- Freund, T. F., Katona, I., & Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 83, 1017–1066.
- Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., Di Rosa, M., & Izzo, A. A. (2004). Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem* 89(1), 134–141.
- Jiang, M. H., Chung, E., Chi, G. F., Ahn, W., Lim, J. E., Hong, H. S., et al. (2012). Substance P induces M2-type macrophages after spinal cord injury. *Neuroreport* 23, 786–792.
- Jimenez, S., Baglietto-Vargas, D., Caballero, C., Moreno-González, L., Torres, M., Sánchez-Varo, R., et al. (2008). Inflammatory response in the hippocampus of Ps1m1461/app751s1 mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *Adv Exp Med Biol* 28, 11650–11661.
- Karran, E., Mercken, M., & De Strooper, B. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapies. *Nat Rev Drug Discov* 10, 698–712.
- Kawahara, K., Suenobu, M., Yoshida, A., Koga, K., Hyodo, A., Ohtsuka, H., et al. (2012). Intracerebral injection of interleukin-4/interleukin-13 reduces  $\beta$ -amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience* 207, 243–260.
- Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiol Rev* 91, 461–553.
- Kierdorf, K., Erny, D., Goldmann, T., Sander, V., Schulz, C., Perdiguero, E. G., et al. (2013). Microglia emerge from erythromyeloid precursors via PU.1 and Irf8 dependent pathways. *Nat Neurosci* 16, 273–280.
- Kigerl, K. A., Gensel, J. C., Ankeny, D. P., Alexander, J. K., Donnelly, D. J., & Popovich, P. G. (2009). Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci* 29, 13435–13444.
- Kim, S. R., Kim, S. U., Oh, U., & Jin, B. K. (2006a). Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates microglial cell death in vivo and in vitro via Ca<sup>2+</sup>-mediated mitochondrial damage and cytochrome c release. *J Immunol* 177, 4622–4629.
- Kim, K., Moore, D. H., Makiyama, A., & Aboud, M. E. (2006b). AM1241, a cannabinoid CB2 receptor selective compound, delays disease progression in a mouse of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Pharmacol* 542, 100–105.
- Kim, H. J., Ifergan, I., Antel, J. P., Seguin, R., & Duddy, M. (2004). Type 2 monocyte and microglia differentiation mediated by glatiramer acetate therapy in patients with multiple sclerosis. *J Immunol* 172, 7144–7153.
- Kim, Y. S., Kim, S. S., Cho, J. J., Choi, D. H., Hwang, O., Shin, D. H., et al. (2005). Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia. *J Neurosci* 25, 3701–3711.
- Kitamura, T., Miyake, T., & Fujita, S. (1984). Genesis of resting microglia in the gray matter of mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 226, 421–433.
- Kiyota, T., Okuyama, S., Swan, R. J., Jacobsen, M. T., Gendelman, H. E., & Ikezu, T. (2010). CNS expression of anti-inflammatory cytokine interleukin-4 attenuates Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP + PS1 bigenic mice. *FASEB J* 24, 3093–3102.
- Klegeris, A., Bissonnette, C. J., & McGeer, P. L. (2003). Reduction of human monocytic cell neurotoxicity and cytokine secretion by ligands of the cannabinoid-type CB2 receptor. *Br J Pharmacol* 139, 775–786.
- Koenigsnecht-Talbot, J., & Landreth, G. E. (2005). Microglial phagocytosis induced by fibrillar  $\beta$ -amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci* 25, 8240–8249.
- Koh, W. S., Yang, K. H., & Kaminski, N. E. (1995). Cyclic AMP is an essential factor in immune responses. *Biochem Biophys Res Commun* 206, 703–709.
- Kumar, A., Stoica, B. A., Sabirzhanov, B., Burns, M. P., Faden, A. L., & Loane, D. J. (2013). Traumatic brain injury in aged animals increases lesion size and chronically alters microglial/macrophage classical and alternative activation states. *Neurobiol Aging* 34, 1397–1411.
- Kumaravelu, P., Hook, L., Morrison, A. M., Ure, J., Zhao, S., Zuyev, S., et al. (2002). Quantitative developmental anatomy of definitive haematopoietic stem cells/long-term repopulating units (HSC/RUs): role of the aorta-gonad-mesonephros (AGM) region and the yolk sac in colonisation of the mouse embryonic liver. *Development* 129, 4891–4899.
- Langston, J. W., Forno, L. S., Tetrud, J., Reeves, A. G., Kaplan, J. A., & Karluk, D. (1999). Ev-Montes, J. R., et al. (2014). Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem* 130, 472–489.
- Hillard, C. J. (2000). Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonyl ethanolamide and 2-arachidonylglycerol. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 61, 3–18.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., et al. (2002). Classification of cannabinoid receptors. XXVII International Union of Pharmacology. *Pharmacol Rev* 54, 161–202.
- Hsieh, C. L., Kim, C. C., Ryba, B. E., Niemi, E. C., Bando, J. K., Locksley, R. M., et al. (2013). Traumatic brain injury induces macrophage subsets in the brain. *Eur J Immunol* 43, 2010–2022.
- Hu, X., Li, P., Guo, Y., Wang, H., Leak, R. K., Chen, S., et al. (2012). Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke* 43, 3063–3070.
- Hughes, V. (2012). Microglia: the constant gardeners. *Nature* 485, 570–572.
- Hume, D. A., Perry, V. H., & Gordon, S. (1983). Immunohistochemical localization of a macrophage-specific antigen in developing mouse retina: phagocytosis of dying neurons and differentiation of microglial cells to form a regular array in the plexiform layers. *J Cell Biol* 97, 253–257.
- Imamura, K., Hishikawa, N., Sawada, M., Nagatsu, T., Yoshida, M., & Hashizume, Y. (2003). Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 106, 518–526.
- Lu, C., Liu, Y., Sun, B., Sun, Y., Hou, B., Zhang, Y., et al. (2015). Intrathecal injection of JWH-015 attenuates bone cancer pain via time-dependent modification of pro-inflammatory cytokines expression and astrocyte activity in spinal cord. *Inflammation* 38(5), 1880–1890.
- Lyman, W. D., Sonett, J. R., Brosnan, C. F., Elkin, R., & Bornstein, M. B. (1989). Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 23, 73–81.
- Ma, L., Jia, J., Liu, X., Bai, F., Wang, Q., & Xiong, L. (2015). Activation of murine microglial N9 cells is attenuated through cannabinoid receptor CB2 signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 458(1), 92–97.
- Mackie, K., & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 3825–3829.
- Mackie, K., Lai, Y., Westenbroek, R., & Mitchell, R. (1995). Cannabinoids activate an inward-rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptors. *J Neurosci* 15, 6552–6561.
- Malek, N., Popiolek-Barczyk, K., Miła, J., Przewlocka, B., & Starowicz, K. (2015). Anandamide, acting via CB2 receptors, alleviates LPS-induced neuroinflammation in rat primary microglial cultures. *Neural Plast* 2015, 130639.
- Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., Sica, A., & Locati, M. (2013). Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* 229, 176–185.
- Marcellino, D., Carriba, P., Filip, M., Borgkvist, A., Frankowska, M., Bellido, I., et al. (2008). Antagonistic cannabinoid CB1/dopamine D2 receptor interactions in striatal CB1/D2 heteromers. A combined neurochemical and behavioral analysis. *Neuropharmacology* 54, 815–823.
- Marez, K., Carrier, E. J., Ponomarev, E. D., Hillard, C. J., & Dittel, B. N. (2005). Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *J Neurochem* 95, 437–445.
- Maroof, N., Pardon, M. C., & Kendall, D. A. (2013). Endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 41, 1583–1587.
- Marrs, W. R., Blankman, J. L., Horne, E. A., Thomazeau, A., Lin, Y. H., Coy, J., et al. (2010). The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors. *Nat Neurosci* 13, 951–957.
- Marsicano, G., Goodenough, S., & Monory, K. (2003). CB1 cannabinoid receptors and on demand defense against excitotoxicity. *Science* 302, 84–88.
- Martín, A. B., Fernandez-Espejo, E., Ferrer, B., Gorriti, M. A., Bilbao, A., Navarro, M., et al. (2008). Expression and function of CB1 receptor in the rat striatum: localization and effects on D1 and D2 dopamine receptor-mediated motor behaviors. *Neuropsychopharmacology* 33, 1667–1679.
- Martín-Couce, L., Martín-Fontecha, M., Palomares, O., Mestre, L., Cordero, A., Hermagomez, M., et al. (2012). Chemical probes for the recognition of cannabinoid receptors in native systems. *Angew Chem Int Ed* 51, 6896–6899.
- Martinez, F. O., & Gordon, S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 Prime Rep* 6, 13.
- Martinez, F. O., Helming, L., & Gordon, S. (2009). Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol* 27, 451–483.
- Martin-Moreno, A. M., Brera, M., Spuch, C., Carro, E., Garcia-Garcia, L., Delgado, M., et al. (2012). Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J Neuroinflammation* 9, 8.
- Martin-Moreno, A. M., Reigada, D., Ramirez, B. G., Mechoulam, R., Innamorato, N., Cuadrado, A., et al. (2011). Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol* 79(6), 964–973.
- Massi, P., Vaccani, A., & Parolaro, D. (2006). Cannabinoids, immune system and cytokine network. *Curr Pharm Des* 12, 3135–3146.
- Matias, I., Pochard, P., Orlando, P., Salzet, M., Pestel, J., & Di Marzo, V. (2002). Presence and regulation of the endocannabinoid system in human dendritic cells. *Eur J Biochem* 269, 3771–3778.

- idence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of human years after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 46, 598–605.
- Lassmann, H., Schmied, M., Vass, K., & Hickey, W. F. (1993). Bone marrow derived elements and resident microglia in brain inflammation. *Glia* 7, 19–24.
- Lawson, L. J., Perry, V. H., Dri, P., & Gordon, S. (1990). Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 39, 151–170.
- Lee, E. J., Woo, M. S., Moon, P. G., Baek, M. C., Choi, I. Y., Kim, W. K., et al. (2010). Alpha-synuclein activates microglia by inducing the expressions of matrix metalloproteinases and the subsequent activation of protease-activated receptor-1. *J Immunol* 185, 615–623 (73).
- Liberatore, G. T., Jackson-Lewis, V., Vukosavic, S., Mandir, A. S., Vila, M., McAuliffe, W. G., et al. (1999). Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nat Med* 5, 1403–1409.
- Lisboa, S. F., Gomes, F. V., Guimaraes, F. S., & Campos, A. C. (2016). Microglial cells as a link between cannabinoids and the immune hypothesis of psychiatric disorders. *Front Neurol* 7, 5.
- Litchman, A. H., Blankman, J. L., & Cravatt, B. J. (2010). Endocannabinoid overload. *Mol Pharmacol* 78, 993–995.
- Liu, J., Batkai, S., Pacher, P., Harvey-White, J., Wagner, J. A., Cravatt, B. F., et al. (2003). Lipopolysaccharide induces anandamide synthesis in macrophages via CD14/MAPK/phosphoinositide 3-kinase/NF-kappaB independently of platelet-activated factor. *J Biol Chem* 278, 45034–45039.
- Liu, J., Wang, L., Harvey-White, J., Osei-Hyiaman, D., Razdan, R., Gong, Q., et al. (2006). Novel biosynthetic pathway for anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13345–13350.
- Lourbopoulos, A., Grigoriadis, N., Lagoudaki, R., Touloumi, O., Polyzoidou, E., Mavromatis, I., et al. (2011). Administration of 2-arachidonoylglycerol ameliorates both acute and chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 1390, 126–141.
- cells and reduces leukocyte transmigration in a model of blood brain barrier by activation of CB(1) receptors. *J Neuroinflammation* 8, 102.
- Michell-Robinson, M. A., Touil, H., Healy, L. M., Owen, D. R., Durafout, B. A., Bar-Or, A., et al. (2015). Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain* 138, 1138–1159.
- Michelucci, A., Heurtaux, T., Grandbarbe, L., Morga, E., & Heuschling, P. (2009). Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: effects of oligomeric and fibrillary amyloid- $\beta$ . *J Neuroimmunol* 210, 3–12.
- Mildner, A., Schmidt, H., Nitsche, M., Merkler, D., Hanisch, U. K., et al. (2007). Microglia in the adult brain arise from Ly-6ChiCCR2+ monocytes only under defined host conditions. *Nat Neurosci* 10, 1544–1553.
- Miller, L. K., & Devi, L. A. (2011). The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacol Rev* 63, 461–470.
- Miller, A. M., & Stella, N. (2008). CB2 receptor-mediated migration of immune cells: it can go either way. *Br J Pharmacol* 153, 299–308.
- Miron, V. E., Boyd, A., Zhao, J. W., Yuen, T. J., Ruckh, J. M., Shadrach, J. L., et al. (2013). M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci* 16, 1211–1218.
- Molina-Holgado, E., Vela, J. M., Arévalo-Martín, A., Almazán, G., Molina-Holgado, F., Borrell, J., et al. (2002). Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling. *J Neurosci* 22, 9742–9753.
- Moravan, M. J., Olschowska, J., Williams, J. P., & O'Banion, M. K. (2016). Brain radiation injury leads to a dose- and time-dependent recruitment of peripheral myeloid cells that depends on CCR2 signaling. *J Neuroinflammation* 13(1), 30.
- More, S. V., & Choi, D. K. (2015). Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener* 8(10), 17.
- Moreno-Martel, M., Feliú, A., Espejo-Porras, F., Mecha, M., Carrillo-Salinas, F. J., Fernández-Ruiz, J., et al. (2015). The disease-modifying effects of a Sativex-like combination of phytocannabinoids in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis are preferentially due to  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol acting through CB1 receptors. *Mult Scler Relat Disord* 4(6), 505–511.
- Morganti, J. M., Jopson, T. D., Liu, S., Gupta, N., & Rosi, S. (2014). Cranial irradiation alters the brain's microenvironment and permits CCR2+ macrophage infiltration. *PLoS One* 9(4), e93650.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61–65.
- Murabe, Y., & Sano, Y. (1983). Morphological studies on neuroglia. VII. Distribution of "brain macrophages" in brains of neonatal and adult rats, as determined by means of immunohistochemistry. *Cell Tissue Res* 229, 85–95.
- Murataeva, N., Straiker, A., & Mackie, K. (2014). Parsing the players: 2-1379–1391.
- Murkinati, S., Jüttler, E., Keinert, T., Ridder, D. A., Muhammad, S., Waibler, Z., et al. (2010). Activation of cannabinoid 2 receptors protects against cerebral ischemia by inhibiting neutrophil recruitment. *FASEB J* 24, 788–798.
- Naito, M., Takahashi, K., & Nishikawa, S. (1990). Development, differentiation, and maturation of macrophages in the fetal mouse liver. *J Leukoc Biol* 48, 27–37.
- Nakajima, H., Uchida, K., Guerrero, A. R., Watanabe, S., Sugita, D., Takeura, N., et al. (2012). Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 29, 1614–1625.
- Nathan, C., Calingasan, N., Nezezon, J., Ding, A., Lucia, M. S., La Perle, K., et al. (2005). Protection from Alzheimer's-like disease in the mouse by genetic ablation of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med* 202, 1163–1169.
- Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., & Helmchen, F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308, 1314–1318.
- Nomura, D. K., Morrison, B. E., Blankman, J. L., Long, J. Z., Kinsey, S. G., Marcondes, M. C., et al. (2011). Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science* 334(6057), 809–813.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346, 561–564.
- McAlpine, F. E., Lee, J. K., Harms, A. S., Ruhn, K. A., Blurton-Jones, M., Hong, J., et al. (2009). Inhibition of soluble TNF signaling in a mouse model of Alzheimer's disease prevents pre-plaque amyloid-associated neuropathology. *Neurobiol Dis* 34, 163–177.
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Boyes, B. E., & McGeer, E. G. (1988). Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 38, 1285–1291.
- McHugh, D., Hu, S. S., Rimmerman, N., Juknat, A., Vogel, Z., Walker, J. M., et al. (2010). N-arachidonoyl glycine potently drives directed BV-2 microglial migration through GPR18, the putative abnormal cannabinoid receptor. *BMC Neurosci* 11, 44.
- McKercher, S. R., Torbett, B. E., Anderson, K. L., Henkel, G. W., Vestal, D. J., Baribault, H., et al. (1996). Targeted disruption of the PU.1 gene results in multiple hematopoietic abnormalities. *EMBO J* 15, 5647–5658.
- Mecha, M., Feliú, A., Carrillo-Salinas, F. J., Rueda-Zubiaurre, A., Ortega-Gutiérrez, S., De Sola, R. G., et al. (2015). Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. *Brain Behav Immun* 49, 233–245.
- Mechoulam, R. (1986). The pharmacology of *Cannabis sativa*. In R. Mechoulam (Ed.), *Cannabis as therapeutic agent* (pp. 1–19). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 64, 21–47.
- Mestre, L., Dacagne, F., Correa, F., Loria, F., Hernangómez, M., Borrell, J., et al. (2009). A cannabinoid agonist interferes with the progression of a chronic model of multiple sclerosis by downregulating adhesion molecules. *Mol Cell Neurosci* 40, 258–266.
- Mestre, L., Iñigo, P. M., Mecha, M., Correa, F. G., Hernangómez-Herrero, M., Loria, F., et al. (2011). Anandamide inhibits Theiler's virus induced VCAM-1 in brain endothelial
- Perry, V. H., Hume, D. A., & Gordon, S. (1985). Immunohistochemical localization of macrophages and microglia in the adult and developing mouse brain. *Neuroscience* 15, 313–326.
- Perry, V. H., Nicoll, J. A., & Holmes, C. (2010). Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 6, 193–201.
- Pertwee, R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 367(1607), 3353–3363.
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P., Di Marzo, V., Elphick, M. R., et al. (2010). International union of basic and clinical pharmacology LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 62, 588–631.
- Pietr, M., Kozela, E., Levy, R., Rimmerman, N., Lin, Y. H., Stella, N., et al. (2009). Differential changes in GPR55 during microglial cell activation. *FEBS Lett* 583, 2071–2076.
- Piro, J. R., Benjamin, D. I., Duerr, J. M., Pi, Y., Gonzales, C., Wood, K. M., et al. (2012). A dysregulated endocannabinoid-eicosanoid network supports pathogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Rep* 1(6), 617–623.
- Polazzi, E., & Monti, B. (2010). Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic implications. *Prog Neurobiol* 92, 293–315.
- Ponomarev, E. D., Maresz, K., Tan, Y., & Dittel, B. N. (2007). CNS-derived interleukin-4 is essential for the regulation of autoimmune inflammation and induces a state of alternative activation in microglial cells. *J Neurosci* 27, 10714–10721.
- Popovich, P. G., & Longbrake, E. E. (2008). Can the immune system be harnessed to repair the CNS? *Nat Rev Neurosci* 9, 481–493.
- Priller, J., Flugel, A., Welmer, T., Buentner, M., Haas, C. A., Prinz, M., et al. (2001). Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system; use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 7, 1356–1361.
- Prinz, M., & Priller, J. (2014). Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Immunol* 15, 300–312.
- Prinz, M., Priller, J., Sisodia, S. S., & Ransohoff, R. M. (2011). Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nat Neurosci* 14, 1227–1235.
- Puffenbarger, R. A., Boothe, A. C., & Cabral, G. A. (2000). Cannabinoids inhibit LPS-inducible cytokine mRNA expression in rat microglial cells. *Glia* 29, 58–69.
- Pullen, L. C., Miller, S. D., Dal Canto, M. C., Van der Meide, P. H., & Kim, B. S. (1994). Alteration in the level of interferon-gamma results in acceleration of Theiler's virus-induced demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 55, 143–152.
- Racz, I., Nadal, X., Alferink, J., Banos, J. E., Rehnelt, J., Martín, M., et al. (2008). Interferon-gamma is a critical modulator of CB(2) cannabinoid receptor signaling during neuropathic pain. *J Neurosci* 28, 12136–12145.
- Raes, G., Van den Bergh, R., De Baetselier, P., Ghassabeh, G. H., Scotton, C., Locati, M., et al. (2005). Arginase-1 and Ym1 are markers for murine, but not human, alternatively activated myeloid cells. *J Immunol* 174, 6561–6562.
- Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 25, 1904–1913.
- Ransohoff, R. M., & Cardona, A. E. (2010). The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature* 468, 253–262.
- Reynolds, A. D., Kadiu, L., Garg, S. K., Glanz, J. G., Nordgren, T., Ciborowski, P., et al. (2008). Nitrate alpha-synuclein and microglial neuroregulatory activities. *J Neuroimmunol Pharmacol* 3(59–74), 75.
- Ribeiro, A., Ferraz-de-Paula, V., Pinheiro, M. L., Vitorretti, L. B., Mariano-Souza, D. P., Quinteiro-Filho, W. M., et al. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol* 678, 78–85.
- Rivest, S. (2009). Regulation of the innate immune responses in the brain. *Nat Rev Immunol* 9, 429–439.
- Rockwell, C. E., Snider, N. T., Thompson, J. T., Vanden Heuvel, J. P., & Kaminski, N. E. (2006). Interleukin-2 suppression by 2-arachidonoyl glycerol is mediated through peroxisome proliferator-activated receptor gamma independently of cannabinoid receptors 1 and 2. *Mol Pharmacol* 70, 101–111.
- Rojanathamane, L., Murphy, E. J., & Combs, C. K. (2011). Expression of mutant alpha-

- Norden, D. M., & Godbout, J. P. (2013). Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 39(1), 19–34.
- Orkin, S. H., & Zon, L. I. (2008). Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 132, 631–644.
- Ortega-Gutiérrez, S., Molina-Holgado, E., Arévalo-Martín, A., Correa, F., Vaso, A., López-Rodríguez, M. L., et al. (2005). Activation of the endocannabinoid system as a therapeutic approach in a murine model of multiple sclerosis. *FASEB J* 19, 1338–1340.
- O'Sullivan, S. E. (2007). Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol* 152, 576–582.
- O'Sullivan, S. E., & Kendall, D. A. (2010). Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory diseases. *Immunobiology* 215, 611–626.
- Pacher, P., Bátkai, S., & Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58, 389–462.
- Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., et al. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333, 1456–1458.
- Pérez-de Puig, I., Miro, F., Salas-Perdomo, A., Bonfill-Teixidor, E., Ferrer-Ferrer, M., Márquez-Kisyonusky, L., et al. (2013). IL-10 deficiency exacerbates the brain inflammatory response to permanent ischemia without preventing resolution of the lesion. *J Cereb Blood Flow Metab* 33, 1955–1966.
- Pérez-Rial, S., García-Gutiérrez, M. S., Molina, J. A., Pérez-Nievas, B. G., Ledent, C., Leiva, C., et al. (2011). Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors. *Neurobiol Aging* 32, 631–645.
- Shechter, R., Miller, O., Yovel, G., Rosenzweig, N., London, A., Ruckh, J., et al. (2013). Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote choroid plexus. *Immunity* 38, 555–569.
- Shiratsuchi, A., Watanabe, I., Yoshida, H., & Nakanishi, Y. (2008). Involvement of cannabinoid receptor CB2 in dextrin-1-mediated macrophage phagocytosis. *Immunol Cell Biol* 86, 179–184.
- Sica, A., & Mantovani, A. (2012). Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Clin Invest* 122, 787–795.
- Sieger, D., Moritz, C., Ziegenhals, T., Prykhodzhiy, S., & Peri, F. (2012). Long range Ca<sup>2+</sup> waves transmit brain-damage signals to microglia. *Dev Cell* 22, 1138–1148.
- Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., et al. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 7, 483–495.
- Simon, G. M., & Cravatt, B. F. (2006). Endocannabinoid biosynthesis proceeding through glycerophospho-N-acyl ethanolamine and a role for alpha/beta hydrolase 4 in this pathway. *J Biol Chem* 281, 26465–26472.
- Sinha, D., Bonner, T. I., Bhat, N. R., & Matsuda, L. A. (1998). Expression of the CB1 cannabinoid receptor in macrophage-like cells from brain tissue: immunochemical characterization by fusion protein antibodies. *J Neuroimmunol* 82, 13–21.
- Spittau, B., Wullkopf, L., Zhou, X., Rilka, J., Pfeifer, D., & Krieglstein, K. (2013). Endogenous transforming growth factor-beta promotes quiescence of primary microglia in vitro. *Glia* 61, 287–300.
- Stefano, G. B., Liu, Y., & Goligorsky, M. S. (1996). Cannabinoid receptors are coupled to nitric oxide release in invertebrate immunocytes, microglia, and human monocytes. *J Biol Chem* 271, 19238–19242.
- Stein, M., Keshav, S., Harris, N., & Gordon, S. (1992). Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a maker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 176, 287–292.
- Stella, N. (2009). Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology* 56, 244–253.
- Stella, N., Schweitzer, P., & Piomelli, D. (1997). A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 388, 773–778.
- Stence, N., Waite, M., & Dailey, M. E. (2001). Dynamics of microglial activation: a confocal time-lapse analysis in hippocampal slices. *Glia* 33, 256–266.
- Streit, W. J., Mrak, R. E., & Griffin, W. S. T. (2004). Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation* 1, 14.
- Suárez-Pinilla, P., López-Gil, J., & Crespo-Facorro, B. (2014). Immune system: a possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain Behav Immun* 40, 269–282.
- Tanasescu, R., & Constantinescu, C. S. (2010). Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology* 215, 588–597.
- Tanimura, A., Yamazaki, M., Hashimoto-dani, Y., Uchigashima, M., Kawata, S., Abe, M., et al. (2007). Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol* 208, 1–25.
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., & Hwang, B. H. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 122(1), 153–162.
- Thawer, S. G., Mawhinney, L., Chadwick, K., de Chickera, S. N., Weaver, L. C., Brown, A., et al. (2013). Temporal changes in monocyte and macrophage subsets and microglial macrophages following spinal cord injury in the Lys-egfp-ki mouse model. *J Neuroimmunol* 261, 7–20.
- Theodore, S., Cao, S., McLean, P., & Standaert, D. G. (2008). Targeted overexpression of human alpha-synuclein triggers microglial activation and an adaptive immune response in a mouse model of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 67, 1149–1158.
- Tolón, R. M., Núñez, E., Pazos, M. R., Benito, C., Castillo, A. I., Martínez-Orgado, J. A., et al. (2009). The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates in situ and in vitro beta-amyloid removal by human macrophages. *Brain Res* 1283, 148–154.
- Tsou, K., Brown, S., Sañudo-Peña, M. C., Mackie, K., & Walker, J. M. (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 83, 393–411.
- Tuma, R. F., & Steffens, S. (2012). Targeting the endocannabinoid system to limit myocardial autoimmunity modulates microglial phenotype in vitro. *J Neuroinflammation* 8, 44.
- Rom, S., & Persidsky, Y. (2013). Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 8, 608–620.
- Sacerdote, P., Martucci, C., Vaccani, A., Bariselli, F., Panerai, A. E., Colombo, A., et al. (2005). The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J Neuroimmunol* 159, 97–105.
- Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 11, 775–787.
- Salzet, M., Breton, C., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2000). Comparative biology of the endocannabinoid system: possible role in the immune response. *Eur J Biochem* 267, 4917–4927.
- Sanchez-Guajardo, V., Barnum, C. J., Tansey, M. G., & Romero-Ramos, M. (2013). Neuroimmunological processes in Parkinson's disease and their relation to alpha-synuclein: microglia as the referee between neuronal processes and peripheral immunity. *ASN Neurol* 5, 113–139.
- Schmid, C. D., Melchior, B., Masek, K., Puntambekar, S. S., Danielson, P., Lo, D., et al. (2009). Differential gene expression in LPS/IFN-gamma activated microglia and macrophages: in vitro versus in vivo. *J Neurochem* 109, 117–125.
- Schulz, C., Gomez Perdiguerro, E., Chorro, L., Szabo-Rogers, H., Cagnard, N., Kierdorf, K., et al. (2012). A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 336, 86–90.
- Shaw, M. K., Lorens, J. B., Hawan, A., DalCanto, R., Tse, H. Y., Tran, A. B., et al. (1997). Local delivery of interleukin 4 by retrovirus-transduced T lymphocytes ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 185, 1711–1741.
- Vogel, D. Y., Vereyken, E. J., Glim, J. E., Heijnen, P. D., Moeton, M., van der Valk, P., et al. (2013). Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation state. *J Neuroinflammation* 10, 35.
- Von Bernhardi, R., Eugenín-von Bernhardi, L., & Eugenín, J. (2015). Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci* 7, 124.
- Voss, E. V., Škuljec, J., Gudi, V., Skripuletz, T., Pul, R., Trebst, C., et al. (2012). Characterization of microglia during de- and remyelination: can they create a repair promoting environment? *Neurobiol Dis* 45, 519–528.
- Walsman, Y., Olson, J. M., Carlisle, S. J., & Cabral, G. Y. (1999). The central cannabinoid receptor (CB1) mediates inhibition of nitric oxide production by rat microglial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 288, 1357–1366.
- Walker, F. R., Nilsson, M., & Jones, K. (2013). Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Curr Drug Targets* 14(11), 1262–1276.
- Walter, L., Franklin, A., Witting, A., Wade, C., Xie, Y., Kunos, G., et al. (2003). Non-psychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J Neurosci* 23, 1398–1405.
- Walton, N. M., Sutter, B. M., Laywell, E. D., Levkoff, L. H., Kearns, S. M., Marshall, G. P., II, et al. (2006). Microglia instruct subventricular zone neurogenesis. *Glia* 54, 815–825.
- Wen, J., Ribeiro, R., Tanaka, M., & Zhang, Y. (2015). Activation of CB2 receptor is required for the therapeutic effect of ABHD6 inhibition in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuropharmacology* 99, 196–209.
- Wikcock, D. M., Lewis, M. R., Van Nostrand, W. E., Davis, J., Previti, M. L., Gharkholonarehe, N., et al. (2008). Progression of amyloid pathology to Alzheimer's disease pathology in an amyloid precursor protein transgenic mouse model by removal of nitric oxide synthase. *J Neurosci* 28, 1537–1545.
- Wirguin, I., Mechoulam, R., Breuer, A., Schezen, E., Weidenfeld, J., & Brenner, T. (1994). Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology* 28, 209–214.
- Witting, A., Chen, L., Cudaback, E., Straiker, A., Walter, L., Rickman, B., et al. (2006). Experimental autoimmune encephalomyelitis disrupts endocannabinoid-mediated neuroprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 6362–6367.
- Witting, A., Walter, L., Wacker, J., Moller, T., & Stella, N. (2004). P2X7 receptors control 2-arachidonoylglycerol production by microglial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 3214–3219.
- Wu, D. C., Teismann, P., Tieu, K., Vila, M., Jackson-Lewis, V., Ischiropoulos, H., et al. (2003). NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 6145–6150.
- Xiong, X., Barreto, G. E., Xu, L., Ouyang, Y. B., Xie, X., & Giffard, R. G. (2011). Increased brain injury and worsened neurological outcome in interleukin-4 knockout mice after traumatic autoimmune encephalitis. *J Clin Invest* 119, 3678–3691.
- Yi, J. H., Park, S. W., Brooks, N., Lang, B. T., & Vemuganti, R. (2008). PPAR-gamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. *Brain Res* 1244, 164–172.
- Yuan, M., Kiertscher, S. M., Cheng, Q., Zoumalan, R., Tashkin, D. P., & Roth, M. D. (2002). Delta 9-tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *J Neuroimmunol* 133, 124–131.
- Zecca, L., Zucca, F. A., Wilms, H., & Sulzer, D. (2003). Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci* 26, 570–580.
- Zhang, M., Adler, M. W., Abood, M. E., Ganea, D., Jallo, T., & Tuma, R. F. (2009). CB2 receptor activation decreases microcirculatory dysfunction during cerebral ischemic/reperfusion injury. *Microvasc Res* 78, 86–94.
- Zhang, W., Dallas, S., Zhang, D., Guo, J. P., Pang, H., Wilson, B., et al. (2007a). Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein. *Glia* 55, 1178–1188 (74).
- Zhang, J., Hoffert, C., Vu, K., Roblewski, T., Ahmad, S., & O'Donnell, D. (2003). Induction of CB2 receptors expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain model. *Eur J Neurosci* 17, 2750–2754.

- Varin, A., & Gordon, S. (2009). Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology* 214, 630–641.
- Varvel, N. H., Grathwohl, S. A., Baumann, F., Liebig, C., Bosch, A., et al. (2012). Microglial repopulation model reveals a robust homeostatic process for replacing CNS myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 18150–18155.
- Viader, A., Blankman, J. L., Zhong, P., Liu, X., Schlosburg, J. E., Joslyn, C. M., et al. (2015). Metabolic interplay between astrocytes and neurons regulates endocannabinoid action. *Cell Rep* 12(5), 798–808.
- Viader, A., Ogasawara, D., Joslyn, C. M., Sánchez-Alavez, M., Mori, S., Nguyen, W., et al. (2016). A chemical proteomic atlas of brain serine hydrolases identifies cell type-specific pathways regulating neuroinflammation. *Elife* 18, 5.
- Zhang, M., Martin, B. R., Adler, M. W., Razdan, R. K., Jallo, J. I., & Tuma, R. F. (2007b). Cannabinoid CB(2) receptor activation decreases cerebral infarction in a mouse focal ischemia/reperfusion model. *J Cereb Blood Flow Metab* 27, 1387–1396.
- Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D. S., Wu, X., Block, M. L., et al. (2005). Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J* 19, 533–542 (72).
- Ziebell, J. M., Rowe, R. K., Muccigrosso, M. M., Reddaway, J. T., Adelson, P. D., Godbout, J. P., et al. (2016). Aging with a traumatic brain injury: could behavioral morbidities and endocrine symptoms be influenced by microglial priming? *Brain Behav Immun*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.008>.