

Neural stem cells: prospects for regeneration in adult CNS

Rackova E, Fercakova A, Orendacova J

Neurálne kmeňové bunky: perspektívy regenerácie v dospelom CNS

Abstract

Rackova E, Fercakova A, Orendacova J:
Neural stem cells: prospects for regeneration in adult CNS
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (8): 450–454

The persistence of neurogenesis and structural plasticity of the nervous tissue was believed until recently to be restricted to lower vertebrates and songbirds. Nevertheless, it has now been ascertained that these phenomena can occur in the adult mammalian nervous system, at least in three distinct sites: the olfactory neuroepithelium of the nasal mucosa and two brain regions, namely, the hippocampal dentate gyrus and the olfactory bulb. The presented review addresses the nature, distribution and regulation of neural stem cells and the prospect for using these cells in therapeutic strategies of the damaged CNS reparation. (Fig. 2, Ref. 30.)

Key words: neurogenesis, stem cell, subventricular zone, olfactory bulb, neurological diseases.

Domnienku, že neurogenéza sa odohráva iba počas embryonálneho vývoja, v posledných rokoch prehodnocuje mnoho prác vzhľadom na hromadiace sa dôkazy o vzniku nových neurónov v mozgu dospelých stavovcov menovite v oblasti bulbus olfactorius (BO) a v hipokampe. Kershman (1938) a Globus a Kuhlentbeck (1944) prví upriamili pozornosť na proliferatívnu extraependýmovú vrstvu v mozgu, ktorú nazvali *subependýmová vrstva*. Primitívny ependým — neuroepitel vystielajúci lúmen medulárnej rúry, je zdrojom všetkých neuroektodermových elementov v nervovom systéme. Bunky tohto epitelu predstavujú primárny zárodočný matrix, z ktorého vznikajú neuroblasty a spongioblasty. Prejav mitotickej aktivity v subependýmovej vrstve zaznamenali už starší autori (Allen, 1912; Opalski, 1934), až pomocou autorádiografie s použitím H³-tymidínu bolo však možné sledovať osud týchto buniek. Smart (1961) zistil, že proliferatívna subependýmová vrstva u dospelých myši siaha od prednej steny bočnej mozgovej komory až do BO, a naznačil, že z buniek tejto vrstvy v po-

Abstrakt

Račeková E., Ferčáková A., Orendáčová J.:
Neurálne kmeňové bunky: perspektívy regenerácie v dospelom CNS
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 8, s. 450–454

Pretrvávajúce neurogenézy a štruktúrnej plasticity nervového tkaniva sa donedávna považovalo za výsadu nižších stavovcov a spevavých vtákov. Najnovšie práce jednoznačne dokázali, že tieto fenomény sa vyskytujú aj v nervovom systéme dospelých cicavcov, prinajmenšom na troch odlišných miestach: v čuchovom neuroepiteli nosovej sliznice a na dvoch miestach v mozgu — v oblasti hipokampu a v bulbus olfactorius. Uvedený prehľad je súhrnom poznatkov o vlastnostiach, distribúcii a regulácii neurálnych kmeňových buniek a o perspektívach využitia týchto buniek v klinickej praxi pri liečbe ochorení a poškodení v CNS. (Obr. 2, lit. 30.)

Kľúčové slová: neurogenéza, kmeňová bunka, subventrikulárna zóna, bulbus olfactorius, neurologické choroby.

stnatálnom vývoji vznikajú nervové a gliové bunky. Podatí dôkaz o migrácii týchto buniek u dospelých jedincov sa mu nepodarilo. Altman (1966) demonštroval, že bunky vznikajúce v subependýmovej vrstve v postnatálnom vývoji u potkana majú schopnosť migrácie do rôznych oblastí mozgu, kde dochádza k ich diferenciácii na neuróny a gliu, ako aj k ich začleneniu do architektúry danej oblasti mozgu. U 20-dňových potkanov si všimol, že subependýmová vrstva prednej steny dolného rohu bočnej mozgovej komory tvorí masívny pruh buniek, ktorý zasahuje do mediálnej časti BO, a nazval ho *rostrálna migračná dráha* (rostral migratory stream — RMS). Bunky tvoriace RMS sú väčšinou vretenovité a orientujú sa paralelne s priebehom dráhy.

Kmeňové bunky v mozgu dospelých cicavcov

Bunkové delenie u dospelých cicavcov zabezpečuje konštantný počet diferencovaných buniek najmä v tkanivách, ktoré sú citli-

Institute of Neurobiology, Slovak Academy of Sciences, Kosice.
rackova@saske.sk

Address for correspondence: E. Rackova, RND, PhD, Institute of Neurobiology, SAV, Soltésvej 6, SK-040 01 Košice, Slovakia.
Phone: +421.95.6785 064, Fax: +421.95.6785 074

Neurobiologický ústav Slovenskej akadémie vied v Košiciach

Adresa: RNDr. E. Račeková, CSc., Neurobiologický ústav SAV, Šoltésvej 6, 040 01 Košice.

vé na poškodenie, ochorenie, alebo podliehajú prirodzenej bunkovej smrti (hematopoetický systém, epitelové bunky kože, tráviaceho traktu a pod.). Subpopulácia buniek, ktorá je zdrojom diferencovaných buniek, sa označuje *kmeňové bunky* (stem cells). Ich charakteristickou črtou je, že si zachovávajú kapacitu sebaobnovy po celý čas života organizmu, nikdy však nedochádza k ich terminálnej diferenciácii. Delenie kmeňových buniek môže byť:

- symetrické, pri ktorom dochádza k vzniku dvoch rovnakých kmeňových buniek,
- asymetrické, pri ktorom jedna dcérska bunka je kmeňová bunka a druhá je *prekursorová bunka* (progenitor cell) predstavujúca prvý krok k terminálnej diferenciácii,
- diferenciálne, pri ktorom obe dcérske bunky sú prekursorové bunky (obr. 1).

V hematopoetickom systéme kmeňová bunka predstavuje multipotentnú bunku schopnú sebaobnovy a tvorby viacerých prekursorových buniek, ktoré v konečnom dôsledku dávajú vznik dospelým krvným elementom. Označenie kmeňové bunky sa analogicky používa aj pre nervový systém. Neurálna kmeňová bunka sa všeobecne definuje ako nediferencovaná bunka schopná: a) proliferácie, b) sebaobnovy po celý čas života, c) tvorby funkčne rozdielnych elementov, d) tvorby nových buniek (regenerácia tkaniva) ako odpoveď na poškodenie. V mozgu však ťažko jednoznačne charakterizovať tieto bunky. Preto sa na identifikáciu mitotických buniek, ktoré môžu dať vznik viacerým bunkovým líniam, ale samy nejavia známky terminálnej diferenciácie, niekedy používa aj označenie *putatívne kmeňové bunky* alebo *multipotentné prekursorové bunky*. Neurálne kmeňové bunky možno charakterizovať aj ako populáciu pluripotentných buniek schopnú rozsiahlej sebaobnovy a asymetrického delenia, ktoré vedie k vzniku viacliniových bunkových typov (neuróny a glia). Bunky, ktoré pochádzajú z kmeňových buniek a majú limitovanú kapacitu symetrickej replikácie a diferenciácie, sa označujú ako prekursorové bunky. Vyhľadávanie a identifikácia neurálnych kmeňových buniek sa sústreďuje hlavne na oblasť *ventrikulárnej a subventrikulárnej zóny* (SVZ) ako pozostatku tých zárodočných vrstiev mozgu, z ktorých pochádzajú neuróny a glia. Zistilo sa, že kmeňové bunky sa nachádzajú aj v iných oblastiach mozgu (septum a corpus striatum), ako aj v mieche, no zdá sa, že za normálnych podmienok v týchto oblastiach nedochádza k tvorbe nových neurónov.

Histochemické a imunohistochemické dôkazy kmeňových buniek

Reynolds a Weiss (1992) izolovali neurálne prekursorové bunky z mozgu dospelých myši. Jednotlivé bunky in vitro po pridaní epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor — EGF) tvorili sféry nediferencovaných buniek, ktoré označili ako *neurosféry*. Disociáciou neurosfér vznikli *sekundárne sféry*, a z nich ďalšou diferenciáciou neuróny a glia. Nediferencované bunky neurosfér spĺňali kritériá kmeňových buniek. Keď sa porovnali vlastnosti izolovaných buniek s bunkami subependymovej vrstvy v dospelom mozgu, u oboch populácií sa zistila prítomnosť vláknitého proteínu *nestinu* (NEural STem cell proteIN), ktorý sa považuje za najvhodnejší značkovac kmeňových a prekursorových buniek, pretože diferencované bunky nervového tkaniva sú nestín-negatívne (Mokry a Němeček, 1998).

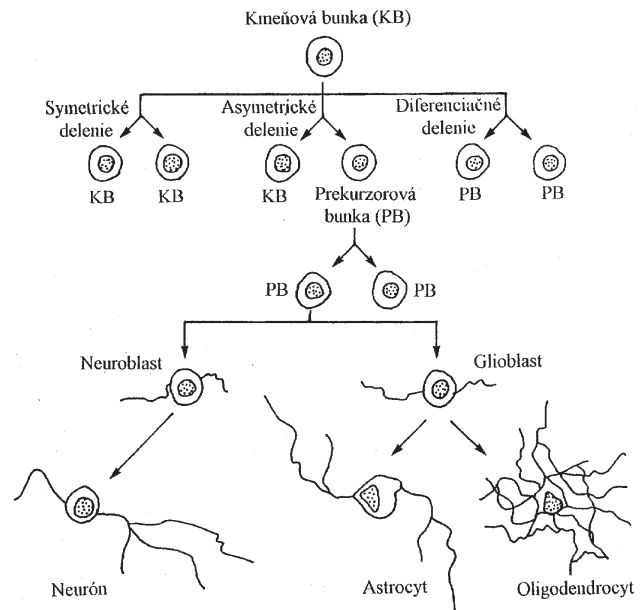


Fig. 1. Differentiation of neural stem cells. Undifferentiated stem cells (KB) can undergo: symmetric division to give rise to two identical daughter cells (KB); asymmetric division to give rise to one cell identical to itself and a more differentiated multipotent progenitor (PB); differentiative divisions to give rise to two multipotent progenitors. Multipotent progenitors are capable of limited self-renewal before differentiating into lineage-committed neuroblast and glioblast. The lineage-restricted progenitors then differentiate to give rise the mature neurons, astrocytes and oligodendrocytes.

Obr. 1. Diferenciácia neurálnych kmeňových buniek. Delenie nediferencovaných kmeňových buniek (KB) môže byť: symetrické, pri ktorom vznikajú dve rovnaké kmeňové bunky; asymetrické, pri ktorom jedna dcérska bunka je kmeňová a druhá, diferencovanejšia, je multipotentná prekursorová bunka (PB); diferenciálne, pri ktorom obe dcérske bunky sú multipotentné prekursorové bunky. Multipotentné prekursorové bunky sú schopné limitovanej sebaobnovy predtým, ako sa diferencujú na líniavo určené neuroblasty a glioblasty. Líniavo určené prekursorové bunky sa diferencujú na zrelé neuróny, astrocyty a oligodendrocyty.

Wang a spol. (1999) dokázali tvorbu syntázy oxidu dusnatého (NOS), enzýmu produkujúceho oxid dusnatý NO v nestín-pozitívnych bunkách embryonálnej SVZ myši. NO je známy mediátor plyného skupenstva, ktorý má v nervovom systéme významnú úlohu pri rôznych fyziologických procesoch, ako aj v procesoch degenerácie, plasticity, či ochrane pred poškodením (Schuman a Madison, 1994; Maršala a spol., 1997; Kluchová, 1999). Bredt a Snyder (1994) opisali NOS pozitívne neuróny v embryonálnej mozgovej kôre, v senzitivných gangliách a v čuchovom epiteli potkana. Tieto nálezy dávajú do súvislosti s možnou úlohou NOS počas vývoja mozgu. Tvorba NOS v neurálnych prekursorových bunkách naznačuje možnú účasť oxidu dusnatého na regulácii proliferácie a diferenciácie buniek.

Iný dôkaz prítomnosti kmeňových buniek v subependymovej vrstve dospelých zvierat prinieslo porovnanie vlastností kultivovaných buniek, separovaných z ependymovej, resp. subependymovej vrstvy prednej steny bočnej mozgovej komory. Ukázalo sa, že sféry pochádzajúce z jednotlivých kultúr majú zásadne rozdielnu

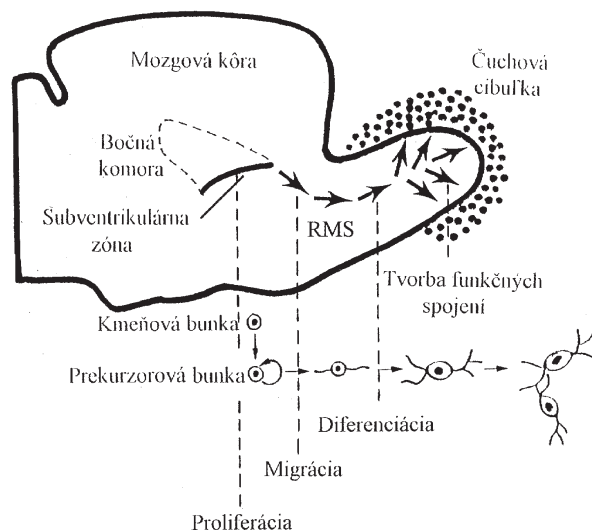


Fig. 2. Rostral migratory stream showing migration of precursor cells from subventricular zone into olfactory bulb. The individual steps are related to the brain regions: stem cells proliferation in subventricular zone; progenitor cells migration via rostral migratory stream to the olfactory bulb granular or glomerular layer, where neuronal differentiation is completed and functional connections are established (Žigová et al., 1999).

Obr. 2. Schematický náčrt rostrálnej migračnej dráhy (RMS) znázorňujúci putovanie prekursorových buniek zo subventrikulárnej zóny do bulbus olfactorius u dospelých myší. Jednotlivé kroky neurogenézy sú uvedené vo vzťahu k daným oblastiam mozgu: proliferácia prekursorových buniek v subventrikulárnej zóne; putovanie prekursorových buniek rostrálnou migračnou dráhou do granulárnej, resp. glomerulovej vrstvy bulbus olfactorius kde dochádza k diferenciácii a vytvoreniu funkčných spojení (Žigová a spol., 1999).

charakteristiku, pričom iba tie, ktoré pochádzajú zo subependymovej vrstvy, mali známky sebaobnovy a multipotentnej charakteristiky neurálnych kmeňových buniek.

Napriek množstvu morfológických, histochemických a imunohistochemických dôkazov o existencii a vlastnostiach kmeňových buniek v CNS dospelých cicavcov, v súčasnosti niet priameho dôkazu o účasti týchto buniek v histogenéze dospelého CNS. Funkcia buniek subependymovej vrstvy je zatiaľ zreteľne preukázaná iba pri obmene neurónov v bulbus olfactorius dospelých hľadavcov.

Neurogenéza v bulbus olfactorius a v hipokampe

V súčasnosti sa pozornosť neurobiológov znovu sústreďuje na skúmanie neurogenézy BO hľadavcov, ktorý je cieľovým miestom lokalizácie migrujúcich neuroblastov vznikajúcich u dospelých zvierat. Už dlhšie je známe, že bulbus olfactorius dospelých hľadavcov neustále dopĺňujú novovytvorené neuróny (Hinds, 1968; Altman, 1969), ktoré pochádzajú zo subependymovej vrstvy — pozostatku primitívnej subventrikulárnej zóny pretrvávajúcej v prednom mozgu dospelých jedincov (obr. 2). Prekursorové bunky SVZ migrujú cez sieť tangenciálnej dráhy v prednej stene bočnej mozgovej komory, konvergujú do RMS a smerujú do strednej, dreňovej časti bulbus olfactorius (Doetsch a Alvarez-Buylla, 1996).

Novovytvorené neuróny odtiaľ putujú do granulárnej a periglomerulovej vrstvy, kde sa diferencujú na interneuróny a vytvárajú funkčné spojenia (Luskin, 1993). Migrujúce neuroblasty, alebo neuronálne prekursory, sú bipolárne bunky podlhovastého tvaru, ktoré majú schopnosť delenia počas migrácie (Rousselot a spol., 1995; Menezes a spol. 1996).

V laminárnych štruktúrach mozgu, napr. v mozgovej kôre, neuroblasty migrujú radiálne pozdĺž gliových výbežkov (Rakic, 1990), kým neuroblasty migrujúce do BO nevyužívajú mechanizmus vedenia radiálnou gliou, ale pohybujú sa paralelne s povrchom mozgu. Migrujúce bunky vytvárajú retazce, ktoré sú obalené zvláštnym typom astrocytov. Tieto gliové bunky tak vytvárajú kanáliky, ktoré oddelujú retazce migrujúcich buniek od okolitého zrelého tkaniva. To, či mechanizmus tangenciálnej migrácie využívajú aj embryonálne bunky, ktoré bežne migrujú pomocou radiálnej glie, môžu jednoznačne zodpovedať heterotopické transplantácie do SVZ. Žigová a spol. (1996) po transplantácii buniek neokortexu do SVZ neonatálnych (P0-P1) potkanov zistili, že transplantované bunky sa diferencovali na neuróny v mieste aplikácie a len ojedinele migrovali do BO. Na základe štúdií in vitro sa predpokladalo, že neuroblasty SVZ by mohli v dospelom mozgu putovať bez pomoci iných buniek, na ktorékoľvek miesto v mozgu. Zistilo sa však, že po transplantácii buniek neonatálnej SVZ do oblasti corpus striatum dospelého potkana, prekursorové bunky migrovali iba na vzdialenosť 90—130 μm (Žigová a spol., 1998).

Bunkové zloženie, ako aj spôsob migrácie buniek v subependymovej vrstve cicavcov sú úplne rozdielne u novorodených a dospelých zvierat a menia sa nárazovite v postnatálnom období. Kirschbaum a spol. (1999) sledovali reguláciu proliferácie a migrácie neurálnych prekursorových buniek v mozgu dospelých myší. Cieľom experimentu bolo zistiť, nakoľko odstránenie bulbus olfactorius (bulbektómia) ovplyvňuje proliferáciu, migráciu, diferenciáciu a prežívanie novovzniknutých neurónov. Histologické pozorovania mozgu pokusných zvierat ukázali, že po bulbektómii RMS a SVZ ostávajú zachované a migrácia prekursorových buniek pokračuje. Po krátkodobom prežívaní (3 dni, resp. 3 týždne) nezaznamenali žiadne kvantitatívne zmeny v RMS a SVZ, avšak po troch mesiacoch prežívania sa ich objem významne zväčšil. Tieto výsledky naznačujú, že prítomnosť bulbus olfactorius ako cieľovej mozgovej štruktúry nie je nevyhnutná pre migráciu a proliferáciu neurálnych prekursorov. Neustály vznik nových neurónov v mozgu dospelého jedinca je pravdepodobne regulovaný signálmi, ktoré vznikajú v samej SVZ a RMS.

Nové neuróny v hipokampe dospelých hľadavcov vznikajú z kmeňových buniek, ktoré sa nachádzajú v subgranulárnej vrstve gyrus dentatus. Prekursorové bunky, ktoré pochádzajú z týchto kmeňových buniek, sa diferencujú na neuróny v granulárnej vrstve a táto neskorá neurogenéza pokračuje aj počas dospelého veku hľadavcov. Analogicky s týmito nálezmi pokusy in vitro ukázali, že z izolovaných prekursorových buniek SVZ a predného mozgu dospelých myší môžu vzniknúť neuróny, ak sú stimulované epidermálnym rastovým faktorom (EGF) alebo fibroblastovým rastovým faktorom (FGF-2-basic fibroblast growth factor). FGF-2 je silný mitogén pre fetálne bunky izolované z rôznych častí mozgu. Táto vlastnosť FGF-2 umožňuje kultivovať fetálne hipokampové bunky dlhšie ako rok, pričom niektoré z nich dokonca prejavujú neurogénny fenotyp. V experimente zameranom na sledovanie prežívania a diferenciácie dospelých neurálnych prekursorových buniek

Gage a spol. (1995) izolovali bunky z hipokampu dospelého potkana. Po roku kultivácie s pridaním FGF-2 boli tieto bunky označené bromodeoxyuridínom (BrdU, značkovač DNA), resp. adenovírusom a následne transplantované do hipokampu dospelého potkana. Značené bunky boli prítomné 2 mesiace po implantácii v gyrus dentatus, kde sa diferencovali na neuróny iba v oblasti intaktnej granulárnej vrstvy.

Najnovšie výsledky v oblasti výskumu neskoršej neurogenézy potvrdzujú existenciu novovytvorených buniek s neurónovým fenotypom aj v ľudskom gyrus dentatus. Tieto ojedinelé poznatky boli získané imunohistochemickým spracovaním nekroptického materiálu z mozgu pacienta, ktorý bol v zrelom veku vystavený pôsobeniu BrdU (Eriksson a spol., 1998). Z etických dôvodov však experimenty, ktoré by mohli vysvetliť pôvod, migračnú dráhu, počet a funkčný význam týchto neurónov, nemôžu byť vykonané na ľudských objektoch. Primáty, ktoré sú fylogeneticky najbližšie človeku, môžu poskytnúť vhodný model pre tieto účely. Kornack a Rákić (1999) pomocou dvojitého imunohistochemického farbenia dokázali pretrvávajúcu tvorbu neurónov, oligodendrocytov a astrocytov v gyrus dentatus hipokampu dospelých opíc. Zistili, že neurogenéza v tejto oblasti u opíc je približne 10-krát nižšia ako v gyrus dentatus dospelých hlodavcov.

Perspektívy využitia kmeňových buniek v liečbe neurodegeneračných chorôb

Pri mnohých neurologických ochoreniach dochádza k degenerácii jednotlivých nervových buniek alebo celých nervových okruhov. Tieto straty neurónov môžu byť zapríčinené rôznymi faktormi, napr. genetická abnormalita postihnutých buniek, absencia enzýmov, mediátorov, resp. trofických faktorov (Parkinsonova, Alzheimerova, Huntingtonova choroba), alebo prítomnosťou toxických substancií, ako aj inými patologickými stavmi (nedokrvnosť mozgu, trauma, zápal, infekcia, nádory).

Prítomnosť neurálnych kmeňových buniek v dospelom CNS by mohla poskytnúť nové možnosti, ako nahradiť bunky, ktoré zanikli v dôsledku poškodenia alebo pri rôznych neurodegeneračných ochoreniach. Z hľadiska perspektívy využitia kmeňových buniek pre terapeutické účely je výskum zameraný na tri hlavné stratégie ich použitia ako:

1. zdroja donorových buniek pre transplantáciu zameranú na nahradenie jednotlivých bunkových typov poškodených neurodegeneračnou chorobou,
2. vektorov pre génovú terapiu, ktorá spočíva v manipulácii kmeňových buniek *in vitro* a ich následnej transplantácii do príslušnej oblasti CNS s cieľom nahradiť substancie, ktorých produkcia bola zastavená v dôsledku poškodenia alebo choroby,
3. endogénneho zdroja náhrady poškodených buniek, schopného po stimulácii indukovať proliferáciu a migráciu kmeňových buniek s následnou diferenciáciou na lokálne špecifické neurónové fenotypy.

Svensden a spol. (1996) transplantovali ľudské neurálne prekursorové bunky kultivované s pridaním EGF a FGF-2 do oblasti corpus striatum potkana s modelom Parkinsonovej choroby. Zistilo sa, že niekoľko transplantovaných buniek sa diferencovalo na dopamín-

nergické neuróny a zvieratá dokonca preukazovali určitý stupeň funkčnej obnovy. Predpokladá sa, že podobný postup by mohol priaznivo ovplyvniť aj tie ochorenia nervového systému, pri ktorých dochádza k demyelinizácii axónov. Potvrdenie v tomto smere priniesla aplikácia prekursorov oligodendrocytov/astrocytov typu 2 do demyelinizovaných oblastí dospelého potkana, ktorá viedla k rozsiahlej remyelinizácii (Duncan a spol., 1997).

V podobnom experimentálnom modeli boli neurálne kmeňové bunky izolované z corpus striatum plodov transgénnych myši produkujúcich NGF (nerve growth factor). *In vitro* sa tieto bunky diferencujú na astrocyty, ktoré produkujú NGF. Po ich transplantácii do corpus striatum dospelých hlodavcov s modelom Huntingtonovej choroby implantované bunky zabránili degenerácii neurónov (Kordower a spol., 1997).

Doterajšie výsledky nielenže potvrdzujú rozsiahlu distribúciu kmeňových buniek v dospelom CNS cicavcov, ale aj existenciu prekursorov v ľudskom CNS, čím otvárajú sľubnú cestu využitia týchto buniek v klinickej praxi. Vzhľadom na komplexnosť nervového systému a patológiu rôznych neurodegeneračných ochorení je pravdepodobné, že v reparačnej stratégii sa perspektívne budú transplantáčnne prístupy kombinovať s genetickou manipuláciou donorového tkaniva, ako aj s využitím endogénnych reparačných mechanizmov.*

Literatúra

- Allen E.:** The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J. Comp. Neurol.*, 22, 1912, s. 547—569.
- Altman J.:** Proliferation and migration of undifferentiated precursor cells in the rat during postnatal gliogenesis. *Exp. Neurol.*, 16, 1966, s. 263—278.
- Altman J.:** Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.*, 137, 1969, s. 433—458.
- Bredt D.S., Snyder S.H.:** Transient nitric oxide synthase neurons in embryonic cerebral cortical plate, sensory ganglia, and olfactory epithelium. *Neuron*, 13, 1994, s. 301—313.
- Doetsch F., Alvarez-Buylla A.:** Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 1996, s. 14895—14900.
- Duncan I.D., Grever W.E., Zhang S.C.:** Repair of myelin disease: strategies and progress in animal models. *Mol. Med. Today*, 3, 1997, s. 554—561.
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H.:** Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.*, 4, 1998, s. 1313—1317.
- Gage F.H., Coates P.W., Palmer T.D., Kuhn H.G., Fisher L.J., Suhonen J.O., Peterson D.A., Suhr S.T., Ray J.:** Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 1995, s. 11879—11883.
- Globus J.H., Kuhlenbeck H.:** The subependymal cell plate (matrix) and its relationship to brain tumors of the ependymal type. *J. Neuropathol.*, 3, 1944, s. 1—35.
- Hinds J.W.:** Autoradiographic study of histogenesis in the mouse olfactory bulb. I. Time of origin of neurons and neuroglia. *J. Comp. Neurol.*, 134, 1968, s. 287—304.

*Práca bola podporená grantom VEGA 2/7235/20 SAV.
Ďakujeme M. Vargovej za technickú pomoc.

- Kershman J.:** The medulloblast and the medulloblastoma. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 40, 1938, s. 937–967.
- Kirschenbaum B., Doetsch F., Lois C., Alvarez-Buylla A.:** Adult subventricular zone neuronal precursors continue to proliferate and migrate in the absence of the olfactory bulb. *J. Neurosci.*, 19, 1999, č. 6, s. 2171–2180.
- Kluchová D.:** Neurodegeneration and NO. *Bratisl. lek. Listy*, 100, 1999, s. 144–148.
- Kordower J.H., Chen E.Y., Winkler C., Fricker R., Charles V., Mesising A., Mufson E.J., Wong S.C., Rosenstein J.M., Bjorklund A., Emerich D.F., Hammang J., Carpenter M.K.:** Grafts of EGF-responsive neural stem cells derived from GFAP-hNGF transgenic mice: trophic and tropic effects in a rodent model of Huntington's disease. *J. Comp. Neurol.*, 387, 1997, s. 96–113.
- Kornack D.R., Rakic P.:** Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1999, s. 5768–5773.
- Luskin M.B.:** Restricted proliferation — and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*, 11, 1993, s. 173–189.
- Maršala J., Kluchová D., Maršala M.:** Spinal cord gray matter layers rich in NADPH diaphorase positive neurons are refractory to ischemia-reperfusion-induced injury: a histochemical and silver impregnation study in rabbit. *Exp. Neurol.*, 145, 1997, s. 165–179.
- Menezes J.R.L., Smith C.M., Nelson K.C., Luskin M.B.:** The division of neuronal progenitor cells during migration in the neonatal mammalian forebrain. *Moll. Cell Neurosci.*, 6, 1995, s. 496–508.
- Mokrý J., Němeček S.:** Angiogenesis of extra- and intraembryonic blood vessels is associated with expression of nestin in endothelial cells. *Folia Biologica (Praha)*, 44, 1998, s. 155–161.
- Opalski A.:** Über lokale Unterschiede im Bau der Ventrikelwände beim Menschen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 149, 1934, s. 221–254.
- Rakic P.:** Principles of neural cell migration. *Experientia*, 46, 1990, s. 882–891.
- Reynolds B., Weiss S.:** Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255, 1992, s. 1707–1710.
- Rousselot P., Lois C., Alvarez-Buylla A.:** Embryonic (psa) N-CAM reveals chains of migrating neuroblast between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J. Comp. Neurol.*, 351, 1995, s. 51–61.
- Schuman E.M., Madison D.V.:** Nitric oxide and synaptic function. *Ann. Rev. Neurosci.*, 17, 1994, s. 153–183.
- Smart I.:** The subependymal layer of the mouse brain and its cell production as shown by radioautography after thymidine-H3 injection. *J. Comp. Neurol.*, 116, 1961, s. 325–338.
- Svensen C.N., Clarke D.J., Rosser A.E., Dunnet S.B.:** Survival and differentiation of rat and human epidermal growth factor-responsive precursor cells following grafting into the lesioned adult central nervous system. *Exp. Neurol.*, 137, 1996, s. 376–388.
- Wang T., FitzGerald T.J., Haregewoin A.:** Differential expression of nitric oxide synthases in EGF-responsive mouse neural precursor cells. *Cell Tissue Res.*, 296, 1999, s. 489–497.
- Žigová T., Betarbet R., Soteres B.J., Brock S., Bakay R.A.E., Luskin M.B.:** Comparison of the patterns of migration and the destination of homotopically transplanted neonatal telencephalic ventricular zone cells. *Dev. Biol.*, 173, 1996, s. 1–16.
- Žigová T., Pencea V., Betarbet R., Wiegand S.J., Alexander C., Bakay R.A.E., Luskin M.B.:** Neuronal progenitor cells of the neonatal subventricular zone differentiate and disperse following transplantation into the adult rat striatum. *Cell Transplant.*, 7, 1998, s. 137–156.
- Žigová T., Sanberg P.:** Neural stem cells for brain repair. *Science&Medicine*, 8, 1999, s. 18–27.

Received May 2, 2000.
Accepted June 8, 2000.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Ferenčík M., Škárka B., Novák M., Turecký L.: *Biochémia*. Bratislava, SAP 2000, 952 strán.

Pôvodná slovenská vysokoškolská a postgraduálna učebnica biochémie určená študentom slovenských univerzít medicínskeho, chemického, veterinárskeho, prírodovedného, potravinárskeho, farmaceutického a poľnohospodárskeho zamerania, ale aj každému čitateľovi, ktorý chce získať základné poznatky o látkach, ktorých interakcie podmieňujú existenciu života. Na 952 stranách v 32 kapitolách poskytuje súčasné poznatky nielen o štruktúre, vlastnostiach a biologických funkciách molekúl, ktoré sú tradičným predmetom biochémie (enzýmy, vitamíny,

sacharidy, lipidy, peptidy a proteíny, nukleové kyseliny a ich nadmolekulové štruktúry), ale aj o informačných systémoch na úrovni bunky a makroorganizmu (hormónový, nervový, imunitný), o základoch molekulovej biológie, genetiky a fyziológie, o molekulových biotechnológiách, o patobiochémii a klinickej biochémii, o osobitostiach metabolizmu liečiv a iných xenobiotík, mikroorganizmov a rastlín. Kniha je bohato ilustrovaná inštruktívnymi obrázkami, fotografiami a tabuľkami. Má podrobný vecný register, ktorý umožňuje rýchle vyhľadávanie neznámeho termínu alebo skratky.

I. Hulín