



Dr Joanna Sypecka

Gliogeneza w ośrodkowym układzie nerwowym

Joanna Sypecka

Zakład Neurobiologii Naprawczej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

e-mail: joannasy@cmdik.pan.pl

Wstęp

Gliogeneza stanowi niezwykle złożone zagadnienie ze względu na jej odmienny przebieg na różnych etapach ontogenezy: w życiu płodowym, we wczesnym okresie postnatalnym oraz w dojrzałym układzie nerwowym. Na złożoność tego procesu niemały wpływ ma również fakt, że w jego wyniku powstają różne typy wysoce wyspecjalizowanych komórek o odmiennych funkcjach biologicznych, stanowiące ogółem aż około 70% komórek układu nerwowego. W powszechnym w literaturze klasycznym pojęciu proces gliogenezy opisuje głównie powstawanie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) tzw. makrogleju, wśród którego wyróżnia się astrocyty, oligodendrocyty oraz komórki ependymalne (ependymocyty). Są to komórki pochodzenia ektodermalnego, różnicujące się z neuralnych komórek macierzystych.

Gliogeneza w życiu płodowym

Samoodnawiające się neuralne komórki macierzyste powstają z neuroepitelium, które wyściela zamykającą się cewkę nerwową i formujące się komory mózgu. Wraz z początkiem neurogenezy, neuroepitelium przekształca się w komórki gwiazdziste, zwane

również glejem promienistym (*radial glial cell*), będące tzw. progenitorami pierwotnymi. Podczas procesu gliogenezy dają one początek komórkom ependymalnym, prekursorom astro- oraz oligodendrocytarnym, a także intensywnie proliferującym tzw. progenitorom pośrednim (*intermediate progenitor cells*). O przejściu od neurogenezy do gliogenezy decyduje ekspresja specyficznych czynników aktywnych, wypadkowa gradientu ich stężeń, a także okres oddziaływania. Do czynników neurogennych zaliczamy przede wszystkim wydzielane w grzbietowej części cewki nerwowej białka z rodziny BMP (*bone morphogenetic protein*; czynnik morfogenetyczny kości) – głównie białka BMP 4 i BMP 7 oraz FGF (*fibroblast growth factor*; czynnik wzrostu fibroblastów), Wnt, Patched1 oraz białka typu hox (homeoboksowe) [4, 10, 13]. Za główny czynnik gliogeny uważane jest natomiast białko SHH (*sonic hedgehog*), wydzielane przez płytkę podstawną i biorące udział w tworzeniu przeciwnego (w osi grzbietowo-brzuszej) gradientu stężeń czynników glio- oraz neurogennych. Gliogeneza zapoczątkowana jest poprzez autoproteolizę oraz modyfikacje lipidowe białka SHH, które uruchamiają ścieżkę sygnałową prowadzącą do segmentacji cewki nerwowej i ekspresji określonych czynników transkrypcyjnych [3, 7, 16, 61]. W ten sposób wyodrębnione zostają domeny charakteryzujące się obecnością czynników odpowiedzialnych za ekspresję wybranych genów: p0 (reenilina), p1 (reenilina, PAX6), p2 (PAX6, Nkx.6.1, SLIT1) oraz p3 (Nkx.6.1,

SLIT1), w których zachodzi intensywna astrogliogeneza oraz domena pMN (Olig-2, Nkx.2.2), będąca miejscem powstawania progenitorów oligodendrocytów (*oligodendrocyte progenitor cell*; OPC) [37, 56, 66].

Astrogliogeneza

Do podstawowych sygnałów promujących powstawanie astrocytów należą wydzielane przez neurony cytokiny gliogenne, głównie z rodziny interleukiny 6: LIF (czynnik hamujący białaczkę), CNTF (rzęskowy czynnik neurotropowy) oraz CT1 (cardiotrofina 1). Wymienione czynniki wiążą się z podjednostką α receptora LIFR, aktywując ścieżkę sygnałową gp130-JAK-STAT. Ufosforylowane białko STAT (przekaznik sygnału i aktywator transkrypcji) tworzy dimery odpowiedzialne za transkrypcję genów astrocytarnych (w tym GFAP oraz S100 β) [24, 32]. W mechanizm astrogliogenezy zaangażowane jest także proneurogenne białko BMP2, które w okresie gliogenezy działa hamująco na oligogliogenezę, natomiast promuje różnicowanie się astrocytów poprzez tworzenie kompleksów SMAD-p300-białka wiążące CREB-STAT [18, 29, 51]. Z kolei działanie aktywowanych czynników transkrypcyjnych jest możliwe dzięki regulacjom epigenetycznym. Wysoki stopień metylacji cytozyny w tzw. wyspach CpG odcinków promotorowych genów astrocytarnych uniemożliwia przyłączenie czynników transkrypcyjnych we wczesnych etapach życia płodowego, dlatego mimo wzrastającego poziomu cytokin gliogennych, neuralne komórki macierzyste różnicują się jedynie w neurony. Wraz z rozwojem, nasila się aktywność demetylaz, co wraz z innymi mechanizmami epigenetycznymi umożliwia inicjację gliogenezy pod wpływem sygnałów zewnątrz- oraz wewnątrzkomórkowych [39, 53].

Powstawanie oligodendrocytów

Prekursory oligodendrocytów powstają w przynajmniej trzech niezależnych falach, generowanych w związku z rozwijającym się układem nerwowym. Pierwsza populacja progenitorów, cechująca się obecnością czynnika transkrypcyjnego *Olig-2*, wywodzi się z domeny pMN i zasiedla całą wykształcającą się

cewę nerwową. Ponieważ oligogliogeneza uwarunkowana jest czasowo i przestrzennie, kolejno pojawiające się populacje OPC charakteryzują się ekspresją określonych genów homeotycznych. I tak, w rozwijającym się mózgu pierwsze progenitory powstają z komórek ekspresjonujących czynnik *Nkx.2.1*, w kolejnej populacji dominuje czynnik *Gsx2*, zaś w trzeciej czynnik *Emx1* [28].

Podobnie jak w przypadku powstawania astrocytów, w inicjację procesu oligogliogenezy zaangażowane są zarówno czynniki genetyczne, jak i epigenetyczne. Podczas gdy ścieżki sygnałowe Wnt, BMP lub Notch są aktywne, odpowiednio białka β -catenina, Smad lub NICD odpowiadają za transkrypcję czynników bezpośrednio blokujących geny związane z mielinogenezą i różnicowaniem oligodendrocytów. Są to między innymi ID2, ID4, a także Hes1/5, uniemożliwiające przyłączenie się czynników Olig1/2. W czasie gliogenezy, deacetylazy histonowe HDAC1/2 razem z korepresorami takimi jak Gro/TLE oraz SMRT, zastępują α -cateninę, Smads i NICD, hamując ekspresję inhibitorów transkrypcji genów mielinowych [65, 67]. Poza wymienionymi, istnieje wiele czynników stymulujących powstawanie i dojrzewanie oligodendrocytów. Zaliczamy do nich liczne czynniki transkrypcyjne: m.in. z rodziny bHLH (Olig 1/2 oraz *Ascl1/Mash 1*), wiążące się z domeną HMG (np. Sox 10) i z homeodomenami (Nkx 2.2 oraz Nkx 6.2), a także te zawierające strukturę palców cynkowych (YY1, Zfg488). Spośród innych regulatorów należy wymienić przede wszystkim receptory hormonów (w tym tarczycy, np. THR) oraz receptory retinoidów (RXR) [35, 45].

Powstawanie innych komórek glejowych

We wczesnym etapie życia płodowego powstaje także inny typ niezwykle ważnych komórek – mikroglej, który w zależności od obszaru stanowi około 5–20% gleju w OUN. W odróżnieniu od opisanego powyżej makrogleju, jest on pochodzenia mezodermalnego. Pierwsze komórki mikroglejowe wywodzą się z pęcherzyka żółtkowego i zasiedlają formujący się OUN [30, 46]. Czynniki związane z ich proliferacją i różnicowaniem się to przede wszystkim: CSF1, CSF1R, CD34 oraz czynnik transkrypcyjny PU.1.

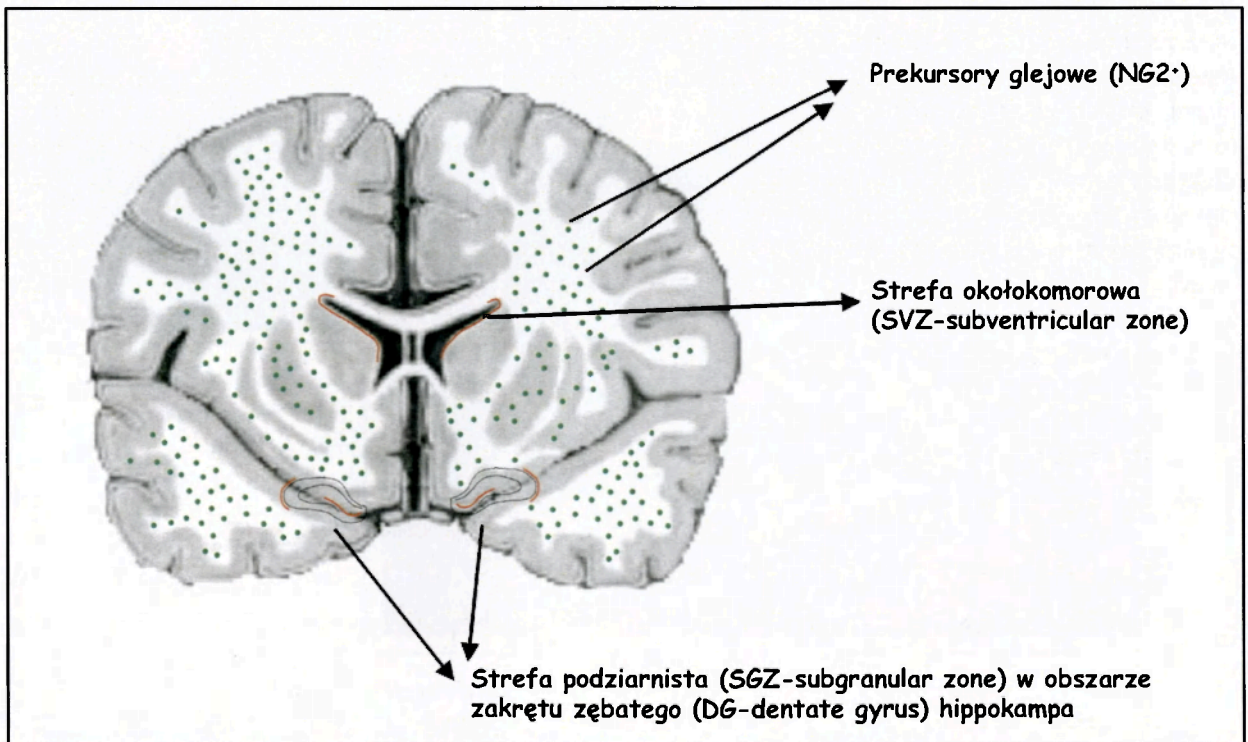
Z kolei w późniejszych etapach życia płodowego oraz we wczesnym okresie postnatalnym część powstających komórek mikroglejowych jest pochodzenia monocytarnego. Przenikanie monocytów z krwi obwodowej ustaje wraz z uszczelnieniem bariery krew-mózg, co związane jest m.in. z aktywną astrogliogenezą oraz formowaniem się komórek ependymalnych [36, 52].

Również w początkowym okresie życia płodowego, na etapie neurulacji, po zamknięciu cewki nerwowej z wykształcającego się grzebienia nerwowego powstają między innymi migrujące progenitory obwodowego układu nerwowego dające początek komórkom Schwanna (lemocytom) oraz komórkom satelitarnym (amficytom) [27]. Głównym czynnikiem transkrypcyjnym zaangażowanym w różnicowanie się prekursorów w kierunku zarówno mielinizujących, jak i niemielinizujących komórek Schwanna (biorących m.in. udział w tworzeniu tzw. wiązek Remaka) jest DHH (desert hedgehog). Pod wpływem sygnałów pochodzących z aksonów, w tym neureguliny 1

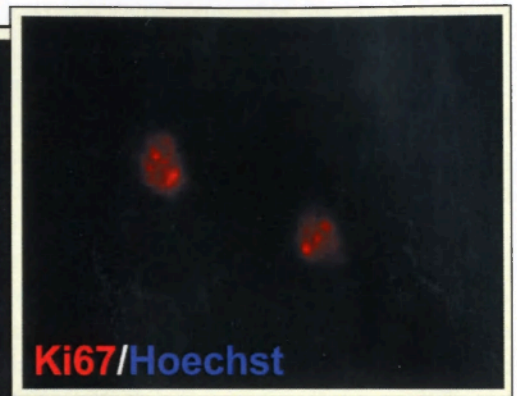
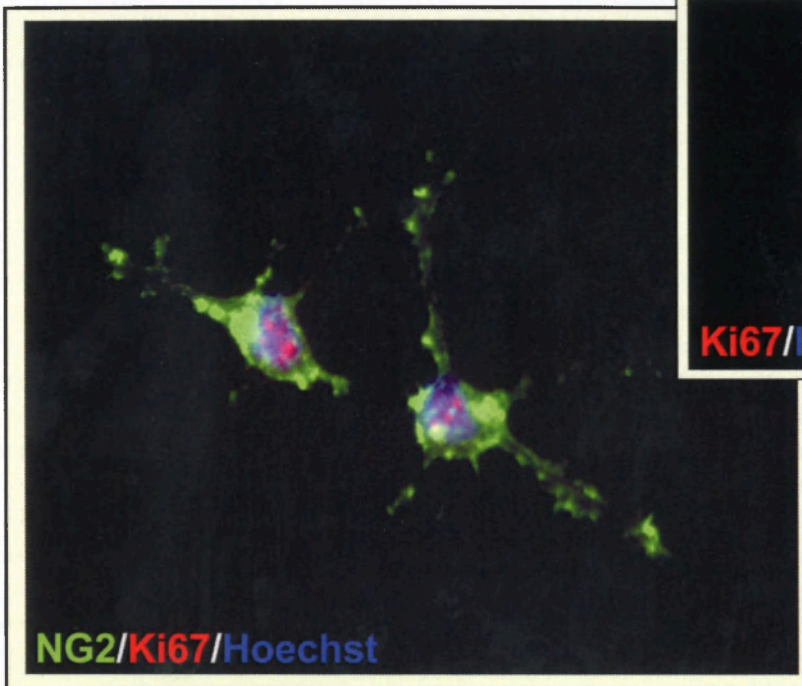
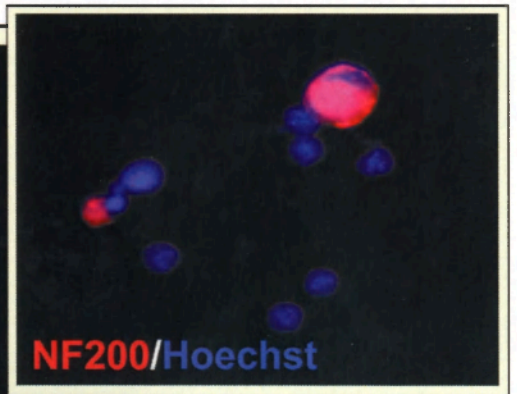
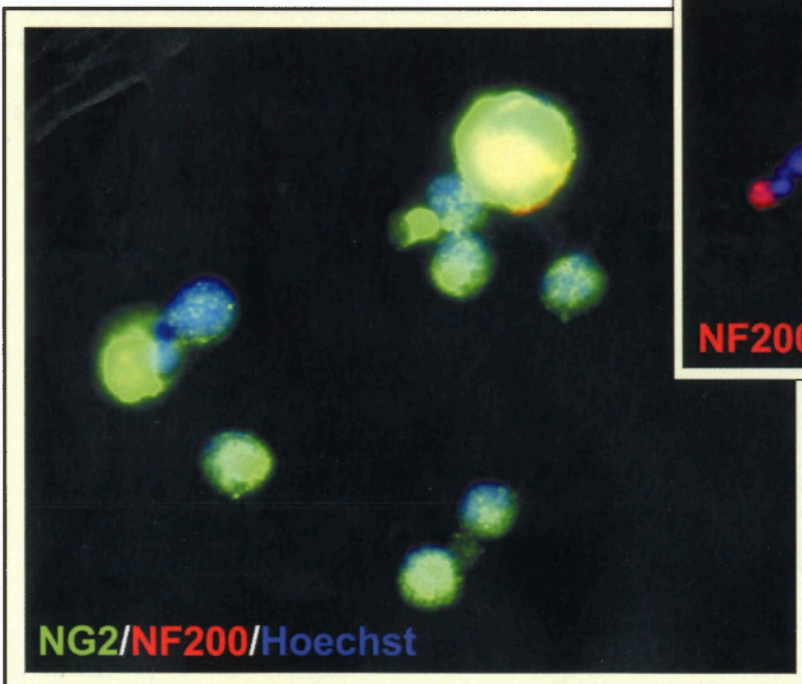
(NGR), dochodzi do intensywnej ekspresji czynników transkrypcyjnych takich jak NF κ B, Oct-6 oraz Brn2, które wpływają na dojrzewanie komórek Schwanna [34, 40]. Z kolei obecność Krox-20 (znanego również pod nazwą Erg2), regulowana wewnątrzkomórkowym poziomem cAMP, jest niezbędna do syntezy składników budulcowych mieliny [54, 60].

Gliogeneza w dorosłym mózgu

W dojrzałym mózgu neuralne komórki macierzyste dające początek m.in. komórkom glejowym rezydują w wyodrębnionych niszach. Zaliczamy do nich strefę okołokomorową (*subventricular zone*; SVZ) oraz strefę podziarnistą (*subgranular zone*; SGZ) w obszarze zakrętu zębatego (*dentate gyrus*; DG) hipokampa [12, 17, 62]. Komórki typu B dają początek intensywnie namnażającym się progenиторom pośrednim



Ryc. 1. W dorosłym mózgu, gliogeneza może zachodzić z neuralnych komórek macierzystych zlokalizowanych w wyodrębnionych niszach (SVZ, DG), a także z licznych prekursorów rozproszonych w jego parenchymie

A.**B.**

Ryc. 2. Prekursory glejowe wyizolowane z mózgu osesków szczurzych: antygen NG2 (zielony) charakterystyczny dla OPC oraz znacznik jąder komórkowych Hoechst 33258 (niebieski). **A.** Proliferujące OPC, z jądrową lokalizacją białka Ki67 (czerwony) związanego z podziałami komórkowymi. **B.** Część komórek NG2-dodatnich cechuje się obecnością antygenów neuronalnych, takich jak NF200 (czerwony), wskazujących na endogenną zdolność do neurogenyzy

(komórki typu C), z których powstają prekursorzy glejowe. Progenitory pośrednie uczestniczące w gliogenezie w życiu płodowym i w dorosłym mózgu znacznie się jednak różnią pod względem potencjału proliferacyjnego, zdolności do migracji oraz wrażliwości na bodźce zewnątrzkomórkowe.

Komórki glejowe mogą powstawać w dojrzałym OUN nie tylko z neuralnych komórek macierzystych, lecz także z rozproszonych w istocie białej i szarej licznych prekursorów o charakterystyce oligodendrocytarnej (cechujących się obecnością m. in. NG2, PDGFR α oraz Olig 2) (Ryc. 1). Zasiedlają one podczas ontogenezy wykształcający się OUN, dając początek komórkom zdolnym do mielinogenezy. Dość liczna populacja OPC pozostaje jednak w postaci skąpowypustkowych progenitorów, które stanowią około 2–9 % wszystkich komórek OUN [9, 25, 41]. Posiadają one kilka niezwykle interesujących cech, wśród których warto wymienić migrację na relatywnie duże dystanse [19] oraz zdolność do proliferacji i mobilność nawet w dorosłym mózgu [11, 42, 38, 59]. Zjawiska te zachodzą najczęściej w odpowiedzi na różnorodne nagłe uszkodzenia (głównie rdzenia kręgowego) oraz w chronicznych stanach chorobowych, którym towarzyszy hypo/demielinizacja [23, 31, 47, 63]. W rzeczywistości OPC stanowią największą frakcję (~70%) spośród dzielących się komórek w dorosłym OUN [14, 26].

W populacji komórek NG2-dodatnich wyróżnić można dość liczną frakcję niemielinizujących, lecz morfologicznie zróżnicowanych komórek, dla których zaproponowano oddzielną nazwę: polydendrocyty [43, 44]. Co ciekawe, nawet takie wielowypustkowe komórki wykazują zdolność do podziałów [22, 33].

Do najbardziej interesujących właściwości OPC zalicza się jednak przede wszystkim tworzenie synaps typu neuron-glia [2, 6, 20, 21] oraz dużą podatność na działanie bodźców zewnątrzkomórkowych. Jak wykazano, komórki OPC są w rzeczywistości multipotencjalne i pod wpływem wybranych czynników stymulujących różnicują się zarówno w komórki o charakterze glejowym, jak i neuronalnym [1, 5, 49, 50, 58] (Ryc. 2). Nawet jednak w środowisku bogatym w bodźce promujące różnicowanie i dojrzewanie komórek, część populacji (około 10–12 %) zachowuje potencjał proliferacyjny.

Progenitory NG2 budzą wiele kontrowersji. Z jednej strony cechują się niezwykle wrażliwością na zmiany homeostazy lokalnego środowiska, w szczególności na hipoksję [15, 57]. Ponieważ najintensywniejsza oligogliogeneza zachodzi w okresie perinatalnym, uszkodzenia OPC stosunkowo często

przyczyniają się do patogenezy zaburzeń okołopordowych [8, 48]. Z drugiej strony ich liczebność w dorosłym OUN, a także zdolność do migracji i proliferacji oraz potencjał mielinizacyjny budzą duże nadzieje związane z zastosowaniem tych komórek do celów terapeutycznych [55, 64].

Podsumowanie

Gliogeneza rozpoczynająca się podczas życia płodowego i poprzedzana przez neurogenezę, postępuje intensywnie w całym okresie perinatalnym oraz we wczesnym rozwoju postnatalnym. Prekursorzy glejowe zasiedlające cały kształujący się układ nerwowy różnicują się w kilka typów wyspecjalizowanych komórek. Procesy gliogenezy zachodzą również w dorosłym OUN, a wyraźnemu nasileniu ulegają w wybranych stanach neuropatologicznych. Liczna frakcja progenitorów o charakterystyce oligodendrocytarnej pozostaje niezróżnicowana i wykazuje zdolność do proliferacji i migracji, a także posiada potencjał do różnicowania się zarówno w komórki glejowe, jak i neuronalne. Gliogeneza odgrywa zatem dużą rolę zarówno w ontogenezie, jak w procesach neuropatologicznych oraz naprawczych. Poznanie mechanizmów z nią związanych stwarza możliwości modyfikacji procesów związanych z przebiegiem wybranych chorób oraz opracowania terapii neuroregeneracyjnych do zastosowań klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Aguirre A, Gallo V: Postnatal neurogenesis and gliogenesis in the olfactory bulb from NG2-expressing progenitors of the subventricular zone. *J Neurosci*, 2004, 24, 10530–10541.
2. Araque A, Navarrete M: Glial cells in neuronal network function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2010, 12, 2375–2381.
3. Balaskas N, Ribeiro A, Panovska J, Dessaud E, Sasai N, Page KM, Briscoe J, Ribes V: Gene regulatory logic for reading the Sonic Hedgehog signaling gradient in the vertebrate neural tube. *Cell*, 2012, 148, 273–284.
4. Barber BA, Rastegar M: Epigenetic control of Hox genes during neurogenesis, development, and disease. *Ann Anat*, 2010, 20, 261–274.

5. Belachew S, Chittajallu R, Aguirre A, Yuan X, Kirby M, Anderson S, Gallo V: Postnatal NG2 proteoglycan-expressing progenitor cells are intrinsically multipotent and generate functional neurons. *J Cell Biol*, 2003, 161, 169–186.
6. Bergles DE, Jabs R, Steinhauser C: Neuron-glia synapses in the brain. *Brain Res Rev*, 2010, 63, 130–137.
7. Briscoe J: Making a grade: Sonic Hedgehog signalling and the control of neural cell fate. *EMBO J*, 2009, 4, 457–465.
8. Buser JR, Maire J, Riddle A, Gong X, Nguyen T, Nelson K, Luo NL i wsp.: Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol*, 2012, 71, 93–109.
9. Butt AM, Hamilton N, Hubbard P, Pugh M, Ibrahim M: Synantocytes: the fifth element. *J Anat*, 2005, 207, 695–706.
10. Chalazonitis A, D'Autreaux F, Pham TD, Kessler JA, Gershon MD: Bone morphogenetic proteins regulate enteric gliogenesis by modulating ErbB3 signaling. *Dev Biol*, 2011, 350, 64–79.
11. Chari DM, Blakemore WF: Efficient recolonisation of progenitor-depleted areas of the CNS by adult oligodendrocyte progenitor cells. *Glia*, 2002, 3, 307–313.
12. Conover JC, Notti RQ: The neural stem cell niche. *Cell Tissue Res*, 2008, 331, 211–224.
13. Dave RK, Ellis T, Toumpas MC, Robson JP, Julian E, Adolphe C, Bartlett PF i wsp.: Sonic hedgehog and notch signaling can cooperate to regulate neurogenic divisions of neocortical progenitors. *PLoS One*, 2011, 6, e14680.
14. Dawson MR, Polito A, LeVinc JM, Reynolds R: NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24, 476–488.
15. Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP: Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23, 263–74.
16. Dessaud E, McMahon AP, Briscoe J: Pattern formation in the vertebrate neural tube: a sonic hedgehog morphogen-regulated transcriptional network. *Development*, 2008, 135, 2489–2503.
17. Doetsch F: A niche for adult neural stem cells. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13, 543–550.
18. Duncan MK, Cui W, Oh DJ, Tomarev SI: Prox1 is differentially localized during lens development. *Mech Dev*, 2002, 112, 195–198.
19. Etxeberria A, Mangin JM, Aguirre A, Gallo V: Adult-born SVZ progenitors receive transient synapses during remyelination in corpus callosum. *Nat Neurosci*, 2010, 13, 287–289.
20. Frohlich N, Nagy B, Hovhannisyann A, Kukley M: Fate of neuron-glia synapses during proliferation and differentiation of NG2 cells. *J Anat*, 201, 219, 18–32.
21. Gallo V, Mangin JM, Kukley M, Dietrich D: Synapses on NG2-expressing progenitors in the brain: multiple functions? *J Physiol*, 2008, 15, 3767–81.
22. Ge WP, Zhou W, Luo Q, Jan LY, Jan YN: Dividing glial cells maintain differentiated properties including complex morphology and functional synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 328–333.
23. Givogri MI, Galbiati F, Fasano S, Amadio S, Perani L, Superchi D, Morana P i wsp.: Oligodendroglial progenitor cell therapy limits central neurological deficit in mice with metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci*, 2006, 26, 3109–3119.
24. Herrera F, Chen Q, Schubert D: Synergistic effect of retinoic acid and cytokines on the regulation of glial fibrillary acidic protein expression. *J Biol Chem*, 2010, 10, 285, 38915–3822.
25. Horner PJ, Gage FH: Regenerating the damaged central nervous system. *Nature*, 2000, 407, 963–970.
26. Horner PJ, Thallamir M, Gage FH: Defining the NG2-expressing cell in the adult CNS. *J Neurocytol*, 2002, 31, 469–480.
27. Jessen KR, Mirsky R: The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6, 671–682.
28. Kessar N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD: Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nat Neurosci*, 2006, 9, 173–179.
29. Kessar N, Pringle N, Richardson WD: Specification of CNS glia from neural stem cells in the embryonic neuroepithelium. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008, 12, 71–85.
30. Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A: Physiology of microglia. *Physiol Rev*, 2011, 91, 461–553.
31. Keirstead HS, Levine JM, Blakemore WF: Response of the oligodendrocyte progenitor cell population (defined by NG2 labelling) to demyelination of the adult spinal cord. *Glia*, 1998, 22, 161–170.
32. Kim YH, Chung JI, Woo HG, Jung YS, Lee SH, Moon CH, Suh-Kim H, Baik EJ: Differential regulation of proliferation and differentiation in neural precursor cells by the Jak pathway. *Stem Cells*, 2010, 28, 1816–1828.
33. Kukley M, Kiladze M, Tognatta R, Hans M, Swandulla D, Schramm J, Dietrich D: Glial cells are born with synapses. *FASEB J*, 2008, 22, 2957–2969.
34. Leitman EM, Tewari A, Horn M, Urbanski M, Damanakis E, Einheber S, Salzer JL i wsp.: MLCK regulates Schwann cell cytoskeletal organization, differentiation and myelination. *J Cell Sci*, 2011, 124, 3784–3796.
35. Li H, He Y, Richardson WD, Casaccia P: Two-tier transcriptional control of oligodendrocyte differentiation. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19, 479–485.
36. Liebner S, Czupalla CJ, Wolburg H: Current concepts of blood-brain barrier development. *Int J Dev Biol*, 2011, 55, 467–476.
37. Lu QRD, Yuk JA, Alberta Z, Zhu I, Pawlitzky J, Chan AP i wsp.: Sonic hedgehog regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system. *Neuron*, 2000, 25, 317–329.
38. Magnus T, Carmen J, Deleon J, Xue H, Pardo AC, Lepore AC, Mattson MP i wsp.: Adult glial precursor proliferation in mutant SOD1G93A mice. *Glia*, 2008, 56, 200–208.
39. Miller FD, Gauthier AS: Timing is everything: making neurons versus glia in the developing cortex. *Neuron*, 2007, 54, 357–369.
40. Miller RH: Unwrapping HDAC1 and HDAC2 functions in Schwann cell myelination. *Nat Neurosci*, 2011, 14, 401–403.

41. Morrens J, Van Den Broeck W, Kempermann G: Glial cells in adult neurogenesis. *Glia*, 2012, 60, 159–174.
42. Nait-Oumesmar B, Decker L, Lachapelle F., Avellana-Adalid V, Bachelin C, Baron-Van Evercooren A: Progenitor cells of the adult mouse subventricular zone proliferate, migrate and differentiate into oligodendrocytes after demyelination. *Eur J Neurosci*, 1999, 11, 4357–4366.
43. Nishiyama A, Komitova M, Suzuki R, Zhu X: Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10, 9–22.
44. Nishiyama A: Polydendrocytes: NG2 cells with many roles in development and repair of the CNS. *Neuroscientist*, 2007, 13, 62–76.
45. Peru RL, Mandrycky N, Nait-Oumesmar B, Lu QR: Paving the axonal highway: from stem cells to myelin repair. *Stem Cell Rev*, 2008; 4, 304–318.
46. Ransohoff RM, Cardona AE: The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature*, 2010, 468, 253–262.
47. Reynolds R, Dawson M, Papadopoulos D, Polito A, Di Bello IC, Pham-Dinh D, Levine J: The response of NG2-expressing oligodendrocyte progenitorsto demyelination in MOG-EAE-and MS. *J Neurocytol*, 2002, 31, 523–536.
48. Riddle A, Dean J, Buser JR, Gong X, Maire J, Chen K, Ahmad T, Cai V, Nguyen T, Kroenke CD, Hohimer AR, Back SA: Histopathological correlates of magnetic resonance imaging-defined chronic perinatal white matter injury. *Ann Neurol*, 2011, 70, 493–507.
49. Robel S, Berninge B, Götz M: The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12, 88–104.
50. Rompani SB, Cepko CL: A common progenitor for retinal astrocytes and oligodendrocytes. *J Neurosci*, 2010, 30, 4970–4980.
51. Rowitch DH, Kriegstein AR: Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*, 2010,468, 214–222.
52. Saijo K, Glass CK: Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11, 775–87.
53. Sanosaka T, Namihira M, Nakashima K: Epigenetic mechanisms in sequential differentiation of neural stem cells. *Epigenetics*, 2009, 4, 89–92.
54. Salzer JL: Switching myelination on and off. *J Cell Biol*, 2008, 81, 575–577.
55. Selvaraj V, Jiang P, Chechneva O, Lo UG, Deng W: Differentiating human stem cells into neurons and glial cells for neural repair. *Front Biosci*, 2012, 17, 65–89.
56. Sun T, Dong H, Wu L, Kane M, Rowitch DH, Stiles CD: Cross-repressive interaction of the Olig2 and Nkx2.2 transcription factors in developing neural tube associated with formation of a specific physical complex. *J Neurosci*, 2003, 23, 9547–9556.
57. Sypecka J: Different vulnerability to cytotoxicity and susceptibility to protection of progenitors versus mature oligodendrocytes. *Pol J Pharmacol*, 2003, 55, 881–885.
58. Sypecka J, Sarnowska A, Domanska-Janik K: Crucial role of the local micro-environment in fate decision of neonatal rat NG2 progenitors. *Cell Prolif*, 2009, 42, 661–671.
59. Tamura Y, Katoka Y, Cui Y, Takamori Y, Watanabe Y, Yamada H: Multi-directional differentiation of double-cortin- and NG2-immunopositive progenitor cells in the adult rat neocortex in vivo. *Eur J Neurosci*, 2007, 25, 3489–3498.
60. Topilko P, Schneider-Maunoury S, Levi G: Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature*, 1994; 371, 796–799.
61. Ulloa F, Martí E: Wnt won the war: antagonistic role of Wnt over Shh controls dorso-ventral patterning of the vertebrate neural tube. *Dev Dyn*, 2010, 239, 69–76.
62. Vukovic J, Blackmore DG, Jhaveri D, Bartlett PF: Activation of neural precursors in the adult neurogenic niches. *Neurochem Int*, 2011, 59, 341–346.
63. Watanabe M, Toyama Y, Nishiyama A: Differentiation of proliferated NG2-positive glial progenitor cells in a remyelinating lesion. *J Neurosci Res*, 2002, 69, 826–836.
64. Watson RA, Yeung TM: What is the potential of oligodendrocyte progenitor cells to successfully treat human spinal cord injury? *BMC Neurol*, 2011, 23, 11–113.
65. Wegner M. A matter of identity: transcriptional control in oligodendrocytes. *J Mol Neurosci*, 2008, 35, 3–12.
66. Wilson HC, Scolding NJ, Raine CS: Co-expression of PDGF alpha receptor and NG2 by oligodendrocyte precursors in human CNS and multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*, 2006, 176, 162–173.
67. Yu Y, Casaccia P, Lu QR: Shaping the oligodendrocyte identity by epigenetic control. *Epigenetics*, 2010, 5, 124–128.