



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

OSASUN ZIENTZIAK

**CB1 Hartzaille kanabinoidearen
azalpena saguaren garuneko
zelula oligodendroglietan,**

*Andrea Manterola, Ana Bernal-Chico
eta Susana Mato*

135-142 or.
<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.04.17>



CB1 hartzaile kanabinoidearen azalpena saguaren garuneko zelula oligodendroglialetan

Manterola, A.⁽¹⁾, Bernal-Chico, A.^(1,2,3,4), Mato, S.^(1,2,3,4)

⁽¹⁾Neurozientziak Saila Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), ⁽²⁾Achucarro Basque Center for Neuroscience, ⁽³⁾Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), ⁽⁴⁾Biocruces Bizkaia.
ana.bernal@ehu.eus

Laburpena

Esklerosi anizkoitza (EA) oligodendrozitoen (OL) heriotzarekin eta neuronen endekapenarekin erlazionatutako hanturazko lesioak azaltzen dituen erdiko nerbio-sistemaren gaixotasuna da. Neuroendekapenezko gaixotasun honek gazteen artean desgaitasun neurologikoak sortzen ditu. OLen zelula aitzindariak (OPC) OL heldu mielinizatzaileetan bihurtzeko ahalmena dute, sintomatologia arinduz. OPCen diferentziazioa eta mielinaren birsortzea estrategia terapeutiko garrantzitsua da EAren arloan. Ildo horretan, endokanabinoide sistemaren erabilerak onura ugari aurkezten ditu OL eta OPCetan. Zelula oligodendroglialetan CB1 hartzailearen aktibazioak potentzial terapeutikoa erakutsi duen arren, proteina horren adierazpena ez da oraindik *in situ* deskribatu.

Hitz gakoak: oligodendrozitoak, mielina, CB1 hartzailea, esklerosi anizkoitza

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system where focal lesions lead to neuronal damage. This neurodegenerative disorder induces disabilities in young adults. It is well established that the ability of oligodendrocyte precursor cells (OPCs) to differentiate into myelinating oligodendrocytes (OLs) alleviates the symptomatology. OPC maturation and remyelination are key therapeutic strategies in MS. In this sense, manipulation of the endocannabinoid system in OLs and OPCs seems promising. Although CB1 receptor activation in oligodendroglial cells shows therapeutic potential, reliable demonstration of the presence of the receptor in these cell lineage in situ remains elusive.

Keywords: oligodendrocytes, myelin, CB1 receptor, multiple sclerosis

1. Sarrera eta motibazioa

Oligodendrozitoak (OLak) erdiko nerbio sisteman (ENS) mielina sortzeaz arduratzen diren glia zelula dira. Mielina nerbio zelulen axoiak estaltzen dituen izaera koipetsuko mintz zelularra da eta ezinbestekoa da nerbio bulkaden garraioa era egokian gerta dadin. Horrez gain, mielinak sostengu metabolikoa ere eskaintzen die axoiei (Nave eta Werner, 2014). Zelula oligodendroglialak zelula aitzindari neural multipotentetatik sortzen dira garapen enbrionarioaren azken faseetan, seinale espezifikoak jaso eta oligodendrozitoen transkripzio faktore 2-a (Olig-2) adierazten hasten direnean. Hasierako desberdintzapen fase horretan, zelula horiek oligodendrozitoen zelula aitzindari (OPC ingelesetik) izena hartzen dute (Naruse et al., 2017). OPC hauek markatzaile bereizgarriak adierazten dituzte, horien artean neurona-glia antigeno 2 izeneko proteoglikanoa (NG2) hain zuzen ere (Richardson et al., 2011). OPCak aitzindariak diren heinean, ez dute mielinarik sortzeko gaitasunik. OL heldu mielinizatzaile gehiengoak jaio eta ondorengo lehen etapetan (saguetan lehen 10 aste inguruetan, gizakietan berriz, lehen 5-10 urteetan) sortzen dira OPCetatik. Hala ere, garun helduetan hainbat zelulek OPC izaten jarraitzen dute (Simons eta Nave, 2015), aktibitate neuronalean gertatzen diren aldaketan aurrean OLetan bihurtu eta mielina sortzeko gaitasuna erakusten dutelarik. OL heldu hauek mielina sortzeko ezinbestekoak diren proteinak adierazten dituzte, horien artean mielinaren proteina proteolipidoa (PLP) eta mielinaren oinarrizko proteina (MBP).

Esklerosi anizkoitza (EA) lehen aldiz Jean-Martin Charcotek deskribatu zuen 1868-an eta desmielinizazio fokuak sortzen dituen ENSko hanturazko gaixotasun kronikoa da. EA pertsona heldu gazteei eragiten dien gaixotasun ezgaitzaile neurologikorik ohikoena da, eta 2,3 milioi

pertsonek jasaten dute gaixotasun hau munduan. Desmielinizazioa, hantura eta endekapen neuronal/axonala dira patologia honen ezaugarriak nagusienak (Compston eta Coles, 2008). OLak kaltetzen edo hiltzen direnean, axoiak inguratzen duen mielina zorroa desagertzen da transmisio sinaptikoa kaltetuz, sintomak eraginez. Sintomen artean giharren espastizitatea, neuritis optikoa, ataxia sentsoriala eta oreka eta mugimenduen koordinazioaren galera ohikoa denez, maiz gaixoek baliaezintasuna pairatzen dute (Dobson eta Giovannoni, 2019). Lesio gehienek kronikoki desmielinizatuta jarraitzen duten arren, kasu batzuetan mielinaren 'konponketa' espontaneo bat gertzen da (Chang et al., 2012). Birmielinizazioa erantzun fisiologiko gisa ulertu eta mielinaren berreskuratzea eragiten duen prozesu birsortzaile bezela deskribatzen da. Prozesu hau OPC-ak errekrutatu eta OL heldu mielinizatzaileetan desberdintzeko gaitasunari esker gertatzen da (Franklin eta Ffrench-Constant, 2017; Kremer et al., 2018). Birmielinizazio honek sintomen hobekuntzarekin erlazionatuta dagoen heinean, prozesu hau itxuraz terapeutiko nagusia da gaur egun.

Endokanabinoide-sistema (EKS) garuneko hainbat funtzio doitzen dituen sistema neuromodulatzailea da (Katona eta Freund, 2012). EKSk EAren sintomatologia murrizteko potentziala duela frogatu dute urteetan zehar eginiko ikerketek (Kmietowicz 2010). Jakina da marihuana landarean (*Cannabis sativa L.*) aurkitzen diren agonista kanabinoideek EAren animalia ereduetan sintomak kontrolatzeko ahalmena dutela, babes neuronalak, hanturaren aurkako eraginak eta birsortze mekanismoak eskaintzen dituztelarik (Arévalo-Martín et al. 2003; Cabranes et al. 2005; Maresz et al. 2007; Palazuelos et al. 2008). Eragin onuragarri hauek neuronetako CB1 hartzaielen eta batik bat zelula hematopoietikoetan adierazten diren CB2 hartzaielen aktibaziori esker ematen dira (Pryce et al. 2003; Maresz et al. 2007; Croxford et al. 2008; Eljaschewitsch et al. 2006).

OLEk CB1 hartzaiela adierazten dutela dioen ideiak indarra hartu du zelula bakarren sekuentziazioa burutu duen lan bati esker. Lan horretan OPC-etatik hasi eta OL helduetaraino, oligodendroglia leinuko ia populazio guztiek *Cnr1* transkriptoak adierazten dituztela frogatzen da (Marques et al., 2016). Horrez gain, gizakien garuneko gai zuri subkortikaleko OPC A2B5⁺etan ere aurkitu dira *Cnr1* transkriptoak (Sim et al., 2006). Hartzaiela gain, oligodendroglia zelulek 2-AG endokanabinoidea sintetizatu eta hidrolisatzeko behar diren entzimak (*Dagl1* eta *Mgl1*) ere adierazten dituzte. Hainbat *in vitro* lanetan oligodendroglia zelulek, 2-AG-a sortu eta beraien mintzeko CB1 hartzaiela aktibatuz, kontrol autokrinoa burutu dezaketela iradokitzen du, bai OPCen diferentziazioa eraginez edo OLak heriotza exzitotoxikotik babestuz (Gomez et al., 2010; Bernal-Chico et al., 2015; Gomez et al., 2015). Horrez gain, OPC-ek sortutako 2-AG-ak, mintzean dituzten CB1 hartzaielen aktibazioaren bitartez, zelula hauen migrazioa bultzatzen duela ikusi da (Sanchez-Rodriguez et al., 2018). Bestalde, CB1 hartzaiela aktibatzen duen THCaren administrazioak OPCen diferentziazioa bultzatzen du mielinizazioa bultzatuz saguetan (Huerga-Gomez et al., 2021).

Beraz, *in vitro* zein *in vivo* eginiko aurkikuntza guzti horiek hainbat gauza iradokitzen dituzte: alde batetik, zelula oligodendroglialetan adierazitako CB1 hartzaielen mielinizazio prozesuan zereginen bat izan dezaketela; eta bestetik, hartzaiela populazio horiek EA-ren testuinguruan kanabinoideek dituzten onuren bitartekari izan daitezkeela. Hala ere, zelula oligodendroglialetan CB1 hartzaielen adierazpena era fidagarrian frogatzen duten datuen faltak asko mugatu du horien funtzio biologikoa ulertzea itxuraz terapeutiko gisa erabili ahal izateko.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Aurkikuntza horietan oinarrituta, konposatu kanabinoideen efektu onuragarriak, neurri batean bada ere, OLEtako CB1 hartzaielen aktibazioarekin erlazionatuta egon daitezkeela uste da. Hala ere, proteina hauek zelula hauetan duten adierazpen maila baxuaren ondorioz, oso zaila izan da CB1 hartzaielen oligodendroglia leinuko zeluletan duten kokapena aztertzea. Gaur egun, oligodendroglia *in situ* CB1 hartzaiela adierazten dutela frogatzen duten datu fidagarriak falta dira eta hartzaiela populazio hauek mielinaren biologian izan dezaketen betebeharra eztabaidatzeko gaia da.

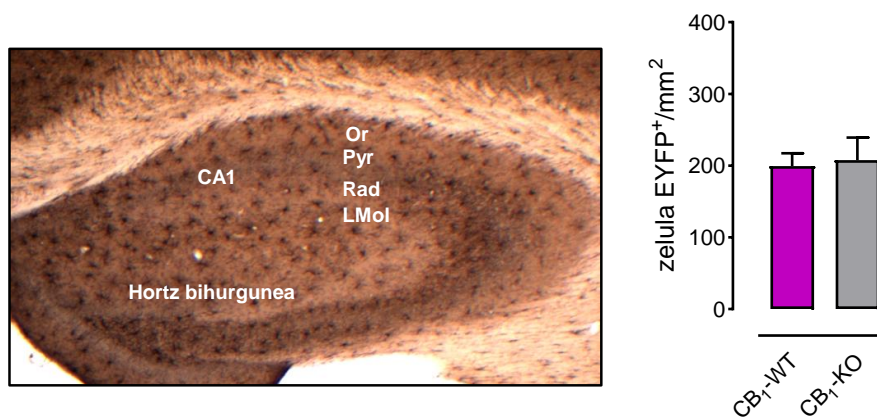
Testuinguru honetan, lan honen helburua sagu helduen garuneko OPCen eta OL helduetan CB₁ hartzailen lokalizazio ultraegiturala aztertzea da.

3. Ikerketaren muina

3.1 CB₁ hartzailen lokalizazio ultraegiturala oligodendroitoen zelula aitzindarietan

OPCetan CB₁ hartzailen lokalizazioa aztertu ahal izateko mikroskopia elektroniko (ME) bidez ikusgarria den markaketa bikoitza erabili genuen: alde batetik, immunoperoxidasa, eta bestetik, zilarrez anplifikatutako urrezko partikulen tindaketak hain zuzen ere. OPCak era egokian identifikatu ahal izateko, NG2 proteina kodifikatzen duen genearen promotorearen menpe proteina hori fluoreszentea (NG2-EYFP) adierazten duten sagu transgenikoak erabili genituen (Karram et al., 2008). Sagu hauen karakterizazioaren arabera, EYFPa adierazten duten zelula gehienek Olig2 eta Sox10 transkripzio faktore oligodendrogialak ere adierazten dituzte. Gainera, ez dituzte inondik inora OL helduen markatzaileak adierazten. NG2-EYFParentzat heterozigotoak ziren saguak CB₁^{+/-} saguekin gurutzatu genituen, NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{+/+} (OPCetan proteina hori fluoreszentea eta CB₁ hartzaila adierazten dituzten saguak) eta NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{-/-} (OPCetan proteina hori fluoreszentea baina CB₁ hartzaila adierazten ez dituzten saguak) mutante bikoitzak lortuz. Animalia hauetan, OPCak EYFP proteinaren aurkako immunomarkaketak eragindako DAB metaketari esker identifikatu ziren (1. irudia). CB₁ hartzailak, berriz, zilarrez anplifikatutako urrezko partikulen presentzia bitartez (2. irudia A).

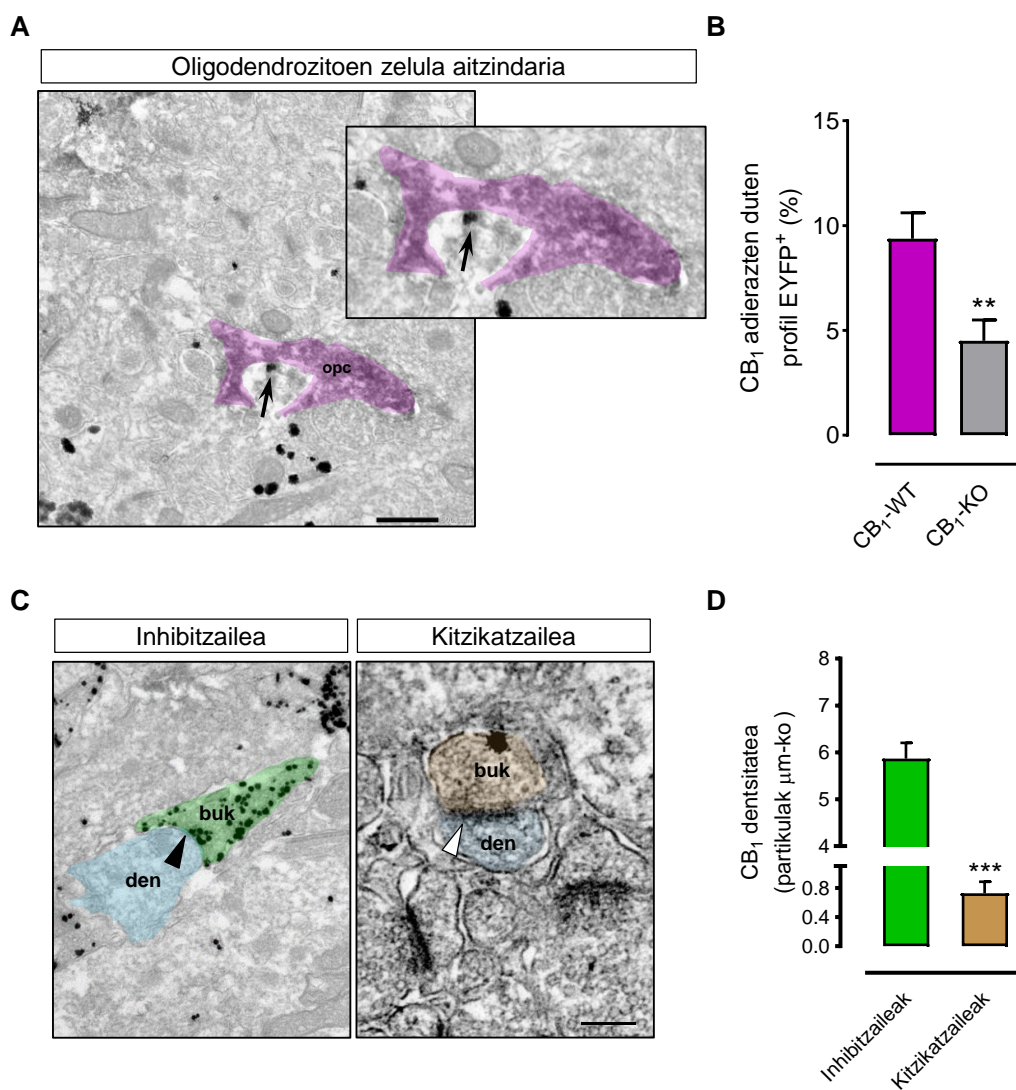
1. irudia. NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{-/-} saguen hipokanpoan oligodendroitoen zelula aitzindarien dentsitatearen azterketa.



NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{+/+} saguen hipokanpoan CB₁ hartzailen markaketa lehendabizi argi-mikroskopia bitartez egiaztatu zen. Aldez aurretiko deskribapen lanekin bat eginez (Hájos et al., 2000; Gutiérrez-Rodríguez et al., 2017), haritsu itxurako markaketa esanguratsua hauteman genuen hipokanpoko CA1 eta CA3an, batik bat hartz bihurtunean, geruza piramidalean eta stratum radiatumean. NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{-/-} saguen hipokanpoan markaketa ikusezina zela egiaztatzean, seinalea espezifiko zela frogatu ahal izan genuen. Bestalde, NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{+/+} animalia transgenikoetan, DAB seinaleak NG2 zelulen distribuzio uniforme eta ezaguna jarraitzen zuela frogatu genuen (Karram et al., 2008). Azkenik, DABarentzat positibo ziren zelulen kopuruari dagokionez, NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{-/-} eta NG2-EYFP^{+/-}-CB₁^{+/+} saguen artean desberdintasunik ez zegoela egiaztatu genuen (1. irudia). Honen bitartez, gure transgenikoaren baliotasuna frogatu genuen, aztertu nahi genituen zelulen dentsitatean aldaketarik ez zeudelako.

Ultraegitura mailako azterketa egitean, NG2-EYFP^{+/-}-CB1^{+/+} saguen stratum radiatumean, dendritekin sinapsia egiten duten bukaera inhibitorioek CB1 hartzailea markatzen zuten partikula ugari erakusten zituztela ikusi genuen (Hájos et al., 2000; Gutiérrez-Rodríguez et al., 2017) (2. irudia C). Espero bezala, beraien morfologia bereizgarriagatik identifikatutako sinapsi kitzikatzailerekin askoz partikula gutxiago antzeman genituen (2. irudia C). Berrero ere, NG2-EYFP^{+/-}-CB1^{-/-} saguen garun ehunean CB1 hartzaileen markaketa desagertu egiten zela egiaztatzen genuen, ibilitako antigorputza espezifikoa zela frogatuz.

2. irudia. CB1 hartzaileen lokalizazioa saguen hipokanpoko oligodendroitoen zelula aitzindarietan.



MEko irudietan, OPCak eta beraien prozesuak DAB markaketari esker identifikatuak izan ziren (2. irudia A). NG2-EYFP^{+/-}-CB1^{+/+} saguetan, zelula horien %9,4 ± %0,7ak mintz zitoplasmatikoan zilar partikularekin bat adierazten zutela ikusi genuen (2. irudia B). NG2-EYFP^{+/-}-CB1^{-/-} saguen kasuan berriz soilik OPCen %4,5 ± %0,57ak azaltzen zuten zilar partikularekin bat (**p < 0.01; 2. irudia B). Bi genotipoen arteko alderaketak, hipokanpoko stratum radiatumean NG2 zelulen %6 inguruk CB1 hartzailea adierazten dutela erakusten du. DABarentzat positiboak ziren profiletan, zilar partikulen dentsitatea 0,2 partikula/μm²koa dela

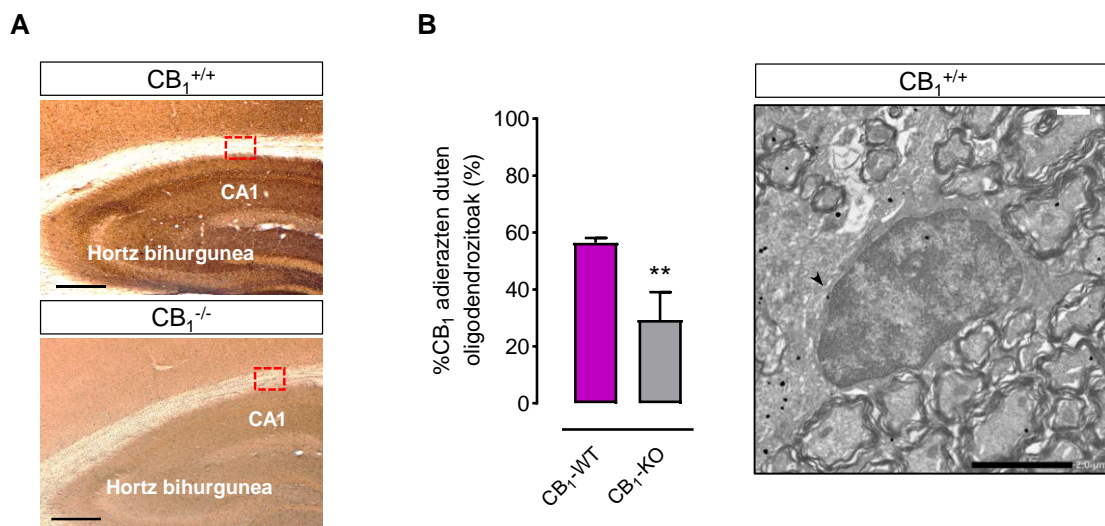
kalkulatu genuen. Era berean, garun azalera berdinean, sinapsietako CB1 hartzaileen dentsitateak ere kalkulatu genituen. Emaitzen arabera, OPCek sinapsi kitzikatzailerik baino dentsitate baxuagoa erakusten dute, eta sinapsi kitzikatzailerik inhibitzaileek baino dentsitate baxuagoa ere (**p < 0.01 eta ***p < 0.001 hurrenez hurren) (2. irudia D). Guztira, emaitza hauek sagu helduen hipokanpoko OPCek CB1 hartzailea maila oso baxuan adierazten dutela iradokitzen dute.

3.2 CB1 hartzaileen lokalizazio ultraegiturala oligodendrozito mielinizatzaileetan

OL heldu mielinizatzaileetan CB1 hartzaileen lokalizazio ultraegiturala aztertu ahal izateko, zilarrez anplifikatutako urrezko partikuletan oinarritutako markaketa metodoa aplikatu genien sagu basati (CB1^{+/+}) eta CB1 hartzailea adierazten ez zuten saguen (CB1^{-/-}) garun ehunei. NG2-EYFP^{+/-}-CB1^{+/+} saguekin gertatzen zenaren antzera, CB1 hartzailearen markaketa tipikoa bereizi genuen CB1^{+/+} animalien hipokanpoan (3. irudia A). Berriro ere, CB1^{-/-} saguen ehunean markaketa desagertu egiten zela frogatu genuen, erabilitako antigorputzaren espezifikotasuna beste behin frogatuz (3. irudia A).

CB1 hartzailearen immuno-markaketa argi mikroskopio bitartez egiaztatu ondoren, ME bidez aztertu nahieko gai zuri eremua aukeratu eta ebaketa ultrafinak egin ziren (3. irudia A). OL heldu mielinizatzaileak beraien morfologia eta ezaugarri bereizgarrietan oinarrituta identifikatu ziren, inolako immuno-markaketarik gabe. Ezaugarri horien artean nukleo elektrodentsoa edo nukleoa inguratzen duen zitoplasma fina aurkitzen dira. Zelula horietan CB1 hartzaileak zilarrez intentsifikatutako urre partikulen bidez identifikatu ziren. CB1^{+/+} saguetan, OL helduen %56,4 ± %0,9ak somaren mintz zitoplasmatikoan zilar partikularen bat adierazten zutela ikusi genuen (3. irudia B). CB1^{-/-} saguen kasuan, aldiz, zelula horien %29,3 ± %5,7ak erakusten zuten CB1 hartzailearen kontrako markaketa positiboa (**p < 0,01). Bi genotipoen arteko alderaketak sagu helduen gorputz kailukarako OL mielinizatzaileen %27 inguruk CB1 hartzailea adierazten dutela erakusten du (3. irudia B).

3. irudia. CB1 hartzaileen adierazpena sagu helduen garuneko oligodendrozito mielinizatzaileetan.



4. Ondorioak

Lan honetan endokanabinoideen arloan orain arte erantzun gabeko galdera baten inguruan egin dugu lan, oligodendroglia zeluletako CB1 hartzaileen lokalizazio anatomikoari dagokiona hain zuzen ere.

Azken bi hamarkadetan, immunohistokimia analisi konbentzionalak, ME eta teknika elektrofisiologikoak erabiliz, CB1 hartzaileen lokalizazio zelular eta subzelularra sakonki aztertu da (Katona eta Freund, 2012). Ikerketa hauek garunean CB1 hartzaileak era heterogeneoan adierazten direla erakutsi dute, hipokanpoko sinapsi inhibitorioetako proportzio eta dentsitatea kitzikatzailetakoa baino altuagoa izanik (Katona et al., 2006; Kawamura et al., 2006). Berriki, CB1 hartzailea zelula mota espezifikotik adierazten ez duten animaliak sortu izanak, CB1 hartzailea dentsitate baxuan adierazten duten zelula eta konpartimentu zelularretan proteina honen lokalizazioa deskribatzea ahalbidetu du, besteak beste bukaera sinaptiko glutamatergikoetan (Gutiérrez-Rodríguez et al., 2017) eta astrozitoetan (Gutiérrez-Rodríguez et al., 2018; Han et al., 2012). Aldi berean, tresna genetikoak eta MEko lanak konbinatuz, mitokondriek beraie mintzetan CB1 hartzailea adierazten dutela ere ikusi da (Hebert-Chatelain et al., 2016). Zelula oligodendroglialei dagokionez, OPC eta OLetako CB1 hartzaileen adierazpen funtzionala ondo aztertu da urteetan zehar (Bernal-Chico et al., 2015; Gomez et al., 2015; Mato et al., 2009; Molina-Holgado et al., 2002). Hala ere, immunohistokimia analisi arrunten bitartez ez da posible izan saguen garuneko zelula hauek CB1 hartzailea adierazten dutela era fidagarrian frogatzea. Hori horrela izanda, ikerketa lan honetan bereizmen altuko MEko teknikak erabili ditugu sagu helduen garuneko OPC eta OL mielinizatzaileek CB1 hartzailea adierazten duten aztertzeko. Beraz, ME eta sortu berri diren sagu transgenikoak erabiliz, hipokanpoko OPCek eta gorputz kailukarako OLeK, *in situ*, CB1 hartzaileen dentsitate baxuak adierazten dituztela egiaztatu dugu.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Zelula oligodendroglialetan CB1 hartzaileen adierazpena erakutsi ondoren, hartzaile honek zelula horietan duen garrantzia eta funtzioa aztertu nahi dugu, bai egoera basalean zein EA bezalako testuinguru patologikoetan ere. Horrela, birmielinizazioa bultzatzeko gaitasuna duten farmakoak diseinatu daitezke bestelako efektu ez desiragarriak ekidituz, neuronen CB1 hartzaileen aktibazioak eragindakoak, esaterako. Hau forgatzeko, OL helduetan edo OPCetan CB1 hartzaileak adierazten ez dituzten animaliak erabiliko ditugu EAren animalia eredu batean, sagu basatiek aurkezten dituzten sintoma eta ezaugarri patologikoekin alderatzeko nahian. Potentzial terapeutikoa aurkitzekotan, etorkizunean zelula espezifikotik oinarritutako terapiak garatu ahal izango dira EA tratatzeko.

6. Erreferentziak

- Árevalo-Martín, A. (2003), Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis, *J Neurosci*, 23, 2511-6.
- Bernal-Chico, A. (2015), Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and prevents demyelination in vivo, *Glia*, 63, 163-76.
- Cabranes, A. (2005), Decreased endocannabinoid levels in the brain and beneficial effects of agents activating cannabinoid and/or vanilloid receptors in a rat model of multiple sclerosis, *Neurobiol Dis*, 20, 207-17.
- Chang, A. (2012), Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis, *Ann Neurol*, 72, 918-26.
- Compston, A, eta Coles, A. (2008), Multiple sclerosis, *Lancet*, 372, 1502-17.
- Croxford, JL. (2008), Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis, *J Neuroimmunol*, 193, 120-9.
- Dobson, R, eta Giovannoni, G. (2019), Multiple sclerosis - a review, *Eur J Neurol*, 26(1), 27-40.
- Eljaschewitsch, E. (2006), The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells, *Neuron*, 49, 67-79.

- Franklin, RJM. eta Ffrench-Constant, C. (2017), Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines, *Nat Rev Neurosci*, 18, 753-69.
- Gomez, O. (2010), The constitutive production of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol participates in oligodendrocyte differentiation, *Glia*, 58, 1913-27.
- , (2015), A Basal Tone of 2-Arachidonoylglycerol Contributes to Early Oligodendrocyte Progenitor Proliferation by Activating Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/AKT and the Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) Pathways, *J Neuroimmune Pharmacol*, 10, 309-17.
- Gutiérrez-Rodríguez, A. (2017), Anatomical characterization of the cannabinoid CB1 receptor in cell-type-specific mutant mouse rescue models, *J Comp Neurol*, 525, 302-18.
- , (2018), Localization of the cannabinoid type-1 receptor in subcellular astrocyte compartments of mutant mouse hippocampus, *Glia*, 525, 1417-31.
- Hájos, N. (2000), Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations, *Eur J Neurosci*, 12, 3239-49.
- Han, J. (2012), Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD, *Cell*, 148, 1039-50.
- Hebert-Chatelain, E. (2016), A cannabinoid link between mitochondria and memory, *Nature*, 539, 555-59.
- Huerga-Gómez, A. (2021), Δ^9 -Tetrahydrocannabinol promotes oligodendrocyte development and CNS myelination in vivo, *Glia*, 69(3), 532-545.
- Karram, K. (2008), NG2-expressing cells in the nervous system revealed by the NG2-EYFP-knockin mouse, *Genesis*, 46, 743-57.
- Katona, I. (2006), Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses, *J Neurosci*, 26, 5628-37.
- Katona, I. eta Freund, TF. (2012), Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain, *Annu Rev Neurosci*, 35, 529-58.
- Kawamura, Y. (2006), The CB1 cannabinoid receptor is the major cannabinoid receptor at excitatory presynaptic sites in the hippocampus and cerebellum, *J Neurosci*, 26, 2991-3001.
- Kmietowicz, Z. (2010), Cannabis based drug is licensed for spasticity in patients with MS, *BMJ*, 340, c3363.
- Kremer, D. (2018), Current advancements in promoting remyelination in multiple sclerosis, *Mult Scler*, 1352458518800827.
- Maresz, K. (2007), Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells, *Nat Med*, 13, 492-7.
- Marques, S. (2016), Oligodendrocyte heterogeneity in the mouse juvenile and adult central nervous system, *Science*, 352, 1326-9.
- Mato, S. (2009), CB1 cannabinoid receptor-dependent and -independent inhibition of depolarization-induced calcium influx in oligodendrocytes, *Glia*, 57, 295-306.
- Molina-Holgado, E. (2002), Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling, *J Neurosci*, 22, 9742-53.
- Naruse, M. (2017), Origin of oligodendrocytes in mammalian forebrains: a revised perspective, *J Physiol Sci*, 67, 63-70.
- Nave, KA. eta Werner, HB. (2014), Myelination of the nervous system: mechanisms and functions, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 30, 503-33.
- Palazuelos, J. (2008), The CB(2) cannabinoid receptor controls myeloid progenitor trafficking: involvement in the pathogenesis of an animal model of multiple sclerosis, *J Biol Chem*, 283, 13320-9.
- Pryce, G. (2003), Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis, *Brain*, 126, 2191-202.
- Richardson, WD. (2011), NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy?, *Neuron*, 70, 661-73.

- Sanchez-Rodriguez, MA. (2018), The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol regulates oligodendrocyte progenitor cell migration, *Biochem Pharmacol*, 157, 180-88.
- Sim, FJ. (2006), Complementary patterns of gene expression by human oligodendrocyte progenitors and their environment predict determinants of progenitor maintenance and differentiation, *Ann Neurol*, 59, 763-79.
- Simons, M. eta Nave, KA. (2015), Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 8, a020479.

7. Eskerrak eta oharrak

Artikulu hau ahalbidetu duen finantziazioa: Eusko Jaurlaritzako 2014-2015 ikasturteko doktoreak ez diren ikertzaileak prestatzeko Doktoratu Aurreko Programako Laguntza (AM) eta 2016-2017 ikasturteko ikertzaile doktoreentzako Doktoratu Ondoko Hobekuntza Programarako Laguntza (ABC); Ekonomia eta Lehiakortasun Ministerioaren (SAF2013-45084-R eta SAF2016-75292-R) laguntzak; Eusko Jaurlaritzaren (IT702-13) laguntza; CIBERNEDren (PRY-15-404) laguntza; ARSEP fundazioa.