

Uloga Cajal-Retziusovih stanica tijekom razvoja mozga

Brčić, Alojzija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:171406>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Alojzija Brčić

**Uloga Cajal-Retziusovih stanica tijekom razvoja
mozga**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za Neuroznanost na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Željke Krsnik i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

Mentor diplomskog rada: izv. prof. dr. sc. Željka Krsnik

Popis kratica:

AD – Alzheimerova boleť

ApoER2 – apolipoprotein E receptor 2

BD – bipolarni poremećaj

BDNF – “*brain derived neurotrophic factor*“ (engl.)

CSF – “*cerebrospinal fluid*“ (engl.)

CP – kortikalna ploća

CR stanice – Cajal-Retziusove stanice

dIPFC – dorzolateralni prefrontalni korteks

EEG – elektroencefalogram

ERP – “*event related potentials*“ (engl.)

GAD67 – glutamat dekarboksilaza 67

GCD – “*granule cell dispersion*“ (engl.)

GCL – “*granule cell layer*“ (engl.)

HRM – heterozigotni reeler miř

IZ – intermedijalna zona

LTP – “*long term potentiation*“ (engl.)

MZ – marginalna zona

NMDA – N-metil-D-aspartat

PCP – fenciklidin

PFC – prefrontalna moždana kora

PPI – prepulsna inhibicija

PŽS – periferni živčani sustav

SNP – *“single nucleotide polymorphism“ (engl.)*

SVZ – subventrikularna zona

SŽS – središnji živčani sustav

TLE – *“temporal lobe epilepsy“ (engl.)*

TSC – kompleks tuberozne skleroze

VLDLR – *“very low density lipoprotein receptor“ (engl.)*

VZ – ventrikularna zona

Sažetak

Uloga Cajal-Retziusovih stanica tijekom razvoja mozga

Alojzija Brčić

Razvoj moždanih struktura precizno je genski regulirano tijekom intrauterinog razdoblja. Fetalnu moždanu koru čine (od ventrikularne prema pijačnoj površini) ventrikularna zona, subventrikularna zona, intermedijalna zona, subplate zona, kortikalna ploča i marginalna zona. Cajal-Retziusove (CR) stanice, smještene u marginalnoj zoni moždane kore otkrivene su krajem 19. stoljeća, a njihov značaj u kortikogenezi istražuje se i danas. Riječ je o skupini prolaznih fetalnih stanica za koje se smatra da većinom prolaze proces stanične smrti u perinatalnom razdoblju. Cajal-Retziusove stanice izlučuju glikoprotein Reelin u izvanstanični prostor, uključen u regulaciju migracije neurona, a time i laminaciju moždane kore. Poremećaj u Reelinskoj signalizaciji može dovesti do poremećene migracije neurona, te posljedično do poremećene kortikalne laminacije. Bolesti za koje se smatra da postoji povezanost s poremećajem u Reelinskoj signalizaciji uključuju shizofreniju, autizam, Parkinsonovu bolest, bipolarni poremećaj, Alzheimerovu bolest, tuberoznu sklerozu i epilepsiju temporalnog režnja.

Ključne riječi: razvoj mozga, Cajal-Retziusove stanice, slojevi moždane kore, Reelin, fetalna moždana kora

Summary

The role of Cajal-Retzius cells during brain development

Alojzija Brčić

Development of the cerebral cortex has precise genetic regulation during an intrauterine period. In the fetal cerebral cortex, from the ventricular to the pial surface, transient fetal zones are ventricular zone, subventricular zone, intermediate zone, subplate zone, cortical plate and marginal zone. Cajal-Retzius cells, located in the cortical marginal zone were discovered at the end of the 19th century, and their significance in corticogenesis is still being researched. They are considered as a group of transient cells that mainly disappear by cell death in the perinatal period. Cajal-Retzius cells secrete the glycoprotein Reelin into the extracellular space involved in regulation of neuronal migration and cortical lamination. Disturbance in the Cajal-Retzius cells or the Reelin signaling leads to a disturbance in the migration of neurons and correct layering of the fetal cortex. Disorders such as schizophrenia, autism spectrum disorder, Parkinson's disease, bipolar disorder, Alzheimer's disease, tuberous sclerosis and temporal lobe epilepsy are also associated with disturbance in CR cells or Reelin signalling.

Key words: brain development, Cajal-Retzius cells, cerebral cortex layers, Reelin, fetal cerebral cortex

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

SADRŽAJ	7
1. UVOD	1
1.1. Izvori podataka i metode prikupljanja.....	1
1.2. Sadržaj i struktura rada.....	1
2. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA.....	2
3. RAZVOJ MOŽDANE KORE.....	4
3.1. Prenatalni razvoj mozga čovjeka.....	4
3.2. Neurogeneza.....	5
3.3. Ustroj moždane kore	8
4. CAJAL-RETZIUSOVE (CR) STANICE.....	11
4.1. Smještaj CR stanica.....	12
4.2. Morfologija CR stanica	12
4.3. „Sudbina“ CR stanica.....	13
4.4. Uloga Reelina u odrasлом mozgu	14
5. Uloga Cajal-Retziusovih stanica u fiziologiji	16
5.1. Postnatalni procesi i Reelin	16
6. Uloga Cajal-Retziusovih stanica u patologiji.....	17
6.1. Razina Reelina u tjelesnim tekućinama	18
6.2. Parkinsonova bolest.....	18
6.3. Epilepsija.....	19
6.4. Shizofrenija	20
6.5. Poremećaj autističnog spektra	21

6.6.	Bipolarni poremećaj	21
6.7.	Alzheimerova bolest.....	22
6.8.	Tuberozna skleroza	23
6.9.	Lizencefalija.....	24
6.10.	Poremećaji u ponašanju, učenju i pamćenju.....	25
7.	Potencijal Reelinske signalizacije u razvoju farmakoterapije.....	26
8.	ZAKLJUČAK	27
9.	ZAHVALE	28
10.	LITERATURA.....	29
11.	ŽIVOTOPIS	39

1. UVOD

1.1. Izvori podataka i metode prikupljanja

Izvori pisanja rada su originalni i pregledni znanstveni članci dostupni putem online baza podataka (popis članaka je naveden u poglavlju „Literatura“), udžbenik „Temelji neuroznanosti“, autora prof.dr.sc. Miloša Judaša i prof.dr.sc. Ivice Kostovića, magistarski rad „Postnatalni razvoj Cajal-Retziusovih stanica u primarnoj vidnoj i asocijativnoj frontalnoj kori velikog mozga čovjeka“, izv.prof.dr.sc. Željke Krsnik. Slike su u vlasništvu autora publikacija (navedeno ispod svake slike).

1.2. Sadržaj i struktura rada

Rad je strukturiran u osam cjelina u kojima se opisuje anatomija i histologija središnjeg živčanog sustava, prenatalni razvoj mozga čovjeka s posebnim osvrtom na prenatalni razvoj moždane kore i Cajal-Retziusovih stanica (CR stanice) – opisana je njihova morfologija, smještaj u moždanoj kori, razvojna uloga, geni koji su specifično izraženi u CR stanicama, uloga proteina Reelina tijekom razvoja mozga, kao i uključenost u patologiju uslijed njihovog pogrešnog funkcioniranja. Na kraju, spomenuta je mogućnost novih predkliničkih studija u razvoju potencijalnih terapija na neke od sastavnica Reelinskog signalnog puta.

2. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

Živčani sustav dijelimo na središnji i periferni. Središnji živčani sustav (SŽS) sastoji se od mozga i kraljezničke moždine, a periferni živčani sustav (PŽS) od somatskog i autonomnog živčanog sustava. Somatski je živčani sustav sastavljen od osjetnih i motoričkih živčanih vlakana, a autonomni živčani sustav možemo podijeliti na simpatički, parasimpatički i enterički živčani sustav (1).

Mozak je organ izuzetno kompleksne strukture koji ima ključnu ulogu u procesima percepcije osjeta, motorike, te viših kognitivnih funkcija poput učenja i pamćenja, komunikacije, emocija i donošenja odluka. Moždano tkivo je zaštićeno kostima lubanje, meningealnim ovojnica, te likvorom i krvno-moždanoj barijerom (2). Mozak (*encephalon*) dijelimo na veliki mozak (*cerebrum*), mali mozak (*cerebellum*) i moždano deblo (*truncus encephalicus*). Moždano se deblo sastoji od srednjeg mozga (*mesencephalon*), mosta (*pons*) i produljene moždine (*medulla oblongata*), te anatomski i funkcionalno povezuje veliki mozak i kraljezničku moždinu. Veliki mozak čine diencefalon i telencefalon. Anatomski ga dijelimo u dvije hemisfere (3).

Na površini mozga nalaze se vijuge (girusi) i brazde (sulkusi i fisure). U velikom i malom mozgu siva tvar (tijela neurona) je smještena na površini, te u bazalnim ganglijima i dubokim subkortikalnim jezgrama, dok je u kraljezničkoj moždini odnos sive i bijele tvari obrnut, s bijelom tvari (mijelinizirani aksoni neurona) smještenom na površini. Neokorteks odraslog mozga čovjeka sastavljen je od šest slojeva (molekularni, vanjski zrnati, vanjski piramidni, unutarnji granularni, unutarnji piramidni i multiformni) (3), a kora malog mozga sastavljena je od tri sloja (molekularni sloj, sloj Purkinijevih stanica i granularni sloj) (1).

Dvije glavne vrste stanica u živčanom sustavu su neuroni i glija stanice. Prema novim istraživanjima broj neurona i glija stanica je podjednak (4).

Mitoza i proliferacija neurona zbiva se prenatalno, a kasnije se, za razliku od glija stanica, neuroni ne dijele, osim u točno određenim područjima (5), (6).

Glija stanice se dijele na makrogliju i mikrogliju. Astrociti, nazvani po svom zvjezdastom obliku, između ostalog, sudjeluju u izmjeni hranjivih i otpadnih tvari između neurona i krvnih žila, te služe u nizu funkcija neuronima. Mikroglija ima zaštitnu imunosnu ulogu. Ependimalne stanice čine unutrašnju stijenku moždanih komora i središnjeg kanala kralježnične moždine, te sudjeluju u stvaranju i cirkulaciji cerebrospinalnog likvora. Oligodendrociti proizvode mijelinsku ovojnicu koja okružuje aksone u SŽS. Schwannove stanice okružuju izdanke neurona i proizvode mijelinsku ovojnicu u aksonima u PŽS, a satelitne stanice okružuju i pružaju potporu neuronu (3) (7). U ovom radu poseban će se naglasak staviti na prolaznu vrstu glije prisutnu u fetalnoj moždanoj kori tzv. radijalne glija stanice (8).

3. RAZVOJ MOŽDANE KORE

3.1. Prenatalni razvoj mozga čovjeka

Velik broj istraživanja proteklih desetljeća iz područja neurobiologije, pa tako i istraživanja o prenatalnom razvoju mozga izveden je na animalnim modelima (9), osobito glodavcima (10). Poznato je da u čovjeka razvoj živčanog sustava započinje rano u embrionalnom razdoblju, već u trećem tjednu intrauterinog razvoja (10) i nastavlja se postnatalno sve do u trećeg desetljeća života (prefrontalni korteks) (11) (12). U embionalnom razdoblju, iz ektoderma se razvija neuralna cijev (osnova središnjeg živčanog sustava) (3) i neuralni greben (osnova perifernog živčanog sustava) (13). U trećem tjednu embrionalnog razvoja rostralni dio neuralne cijevi počinje razvijati tri proširenja, tzv. primarne moždane mjehuriće: prozencefalom, mezencefalom i rombencefalom. U petom tjednu embrionalnog razvoja iz triju primarnih moždanih mjehurića razvija se pet sekundarnih moždanih mjehurića. Iz prednjeg moždanog mjehurića (prozencefalona) razvijaju se telencefalom i diencefalom, mezencefalom ostaje nepodijeljen (čini mezencefalom moždanog debla), a iz rombencefalona se razvijaju metencefalom i mijelencefalom. Telencefalom čine moždane hemisfere i bazalni gangliji, a iz šupljine telencefaličkog dijela neuralne cijevi nastaju lateralne moždane komore. Diencefalom je dio mozga kojeg čine talamus, hipotalamus, subtalamus i epitalamus, te okružuje treću moždanu komoru. Kroz mezencefalom prolazi *aqueductus mesencephali*. Mezencefalom anatomski možemo podijeliti na tektum, tegmentum i bazu. Iz metencefalona se razvije mali mozak i pons koji će okruživati četvrtu moždanu komoru. Iz mijelencefalona će nastati produžena moždina s kaudalnim dijelom četvrte moždane komore.

Iz šupljine neuralne cijevi razvija se ventrikularni sustav mozga. U početku je ispunjen amnionskom tekućinom (14), a kasnije likvorom. Ventrikularni sustav sastoji se od četiri

komore. U šupljini telencefalona nalaze se lateralne moždane komore. Preko *foramen interventriculare* su povezane s trećom komorom. Treća moždana komora okružena je strukturama diencefalona, dok je četvrta moždana komora okružena strukturama nekadašnjeg rombencefalona. S dorzalne strane prekiva je *velum medulare superius et inferius* („zavjesa“) na kojima leži mali mozak, a dno joj čini *fossa rhomboidea* (dio ponsa i medule oblongate). *Foramen Monroi* (medijalni otvor) i *foramina Luschke* (lateralni otvori) spajaju četvrtu komoru sa subarahnoidalnim prostorom (3) (15).

3.2. Neurogeneza

Zadebljanjem ektoderma u trećem tjednu embrionalnog razvoja nastaje neuralna ploča. Iz neuralne ploče formiraju se neuralni nabori te njihovim spajanjem nastaje neuralna cijev. Uz unutrašnjost neuralne cijevi (budućeg ventrikularnog sustava) nalaze se neuroepitelne stanice (3) .

Prenatalni razvoj živčanog sustava smatra se velikim djelom pod utjecajem gena, a značajnu ulogu vanjskih (okolišnih) čimbenika u razvitku pokazuje niz studija (10), (16). Progresivni i reorganizacijski histogenetski procesi u prenatalnom razvoju mozga koji se paralelno odvijaju su: proliferacija (mitotičko dijeljenje stanica), migracija neurona, diferencijacija neurona, sinaptogeneza (nastanak novih sinapsi), „obrezivanje“ sinapsi (*synaptic pruning*, pad broja sinapsi) i mijelinizacija (10).

Neurulacija je stadij kojeg obilježava nastanak neuralne cijevi iz ektoderma (vanjskog zametnog listića), njeno zatvaranje, a potom oblikovanje primarnih i sekundarnih moždanih mjehurića, iz kojih će se formirati različiti anatomske i funkcionalni dijelovi mozga (3).

Na samom početku razvoja mozga, neuroepitelne stanice (17) ulaze u mitozu (18). Uz ventrikularnu površinu smještena je ventrikularna zona (3) u kojoj su smještene stanice koje proliferiraju. Hiperprodukcija neurona kasnije će biti balansirana reorganizacijskim procesom programirane stanične smrti - apoptozom (10). Radijalna migracija precizno je reguliran proces u kojem neuroni migriraju iz proliferativne ventrikularne zone pomoću radijalne glije dok ne stignu do konačne destinacije u kortikalnoj ploči (3). Radijalna glija usmjerena je radijalno od ventrikularne površine prema pijalnoj (poput žbica na kotaču bicikla) (19). Služi kao vodič neurona u migraciji, pri čemu neuroni na kraju procesa migracije precizno zauzimaju svoje mjesto u točno određenom sloju moždane kore (3).

Dublji slojevi 6-slojne moždane kore nastaju ranije tijekom razvoja moždane kore, a površnji slojevi kasnije. Većina neurona (oko 80% migrirajućih neurona) zahvaćeno je ovim procesom (10). Intermedijalna zona moždane kore kojom migriraju neuroni smatra se fetalnom bijelom tvari (20). Stoga navedenu privremenu fetalnu laminaciju od ventrikularne prema pijalnoj površini čine: ventrikularna zona, subventrikularna zona, intermedijalna zona, subplate zona, kortikalna ploča i marginalna zona.

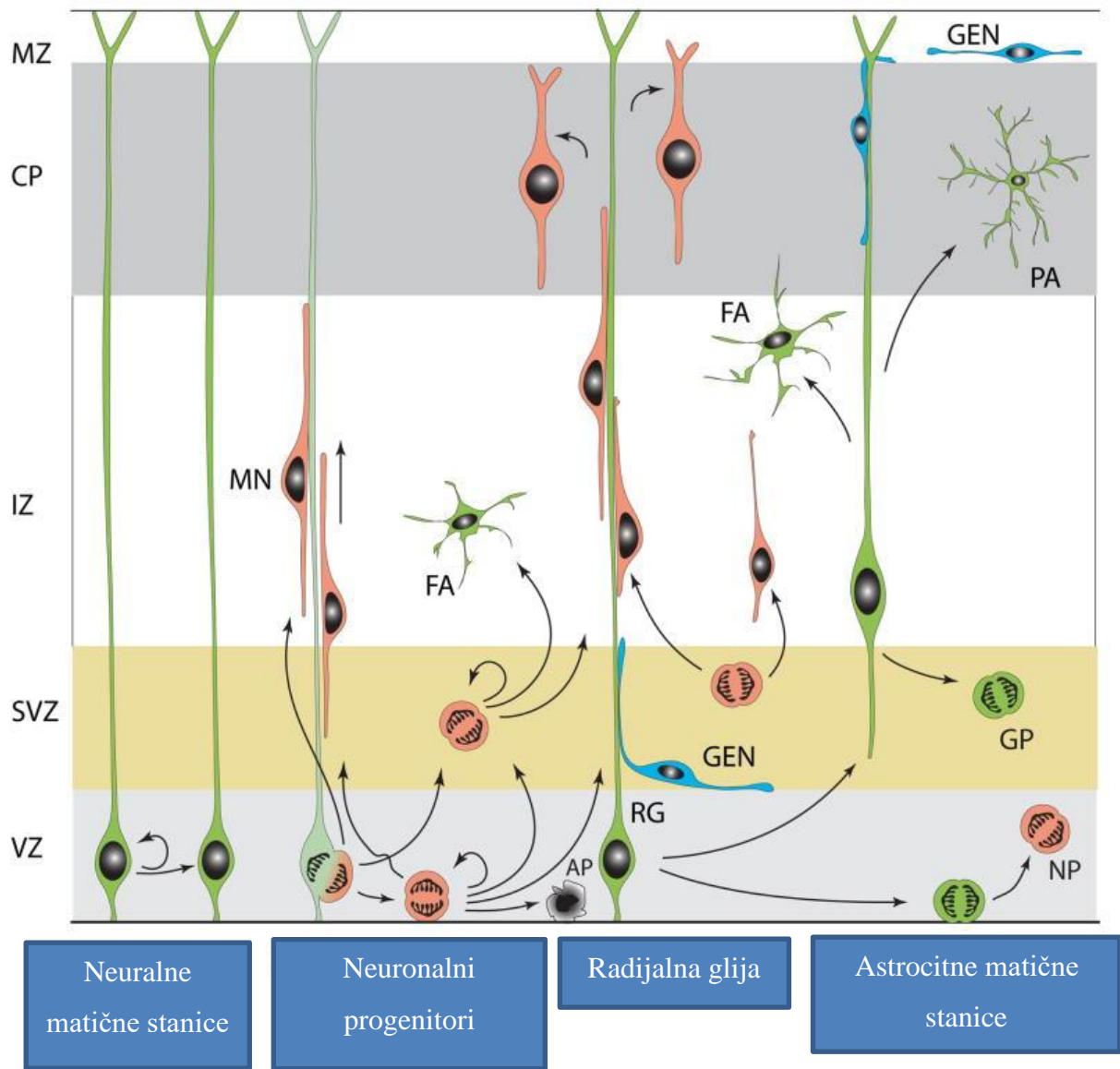
Nakon konačnog smještaja neurona na određenu poziciju, odvija se histogenetski proces diferencijacije neurona. Pri tome razlikujemo diferencijaciju morfološkog fenotipa (s izrastanjem dendrita i aksona, te poprimanjem određenog oblika neurona) i kemijsku diferencijaciju (proizvodnja neurotransmitera karakterističnih za određeni neuron) (3). Navedenim procesom neuroni poprimaju karakterističnu morfologiju, kao i funkciju. Osim navedene diferencijacije u zreli neuron, postoji mogućnost smrti neurona putem apoptoze. Neurone moždane kore dijelimo na piramidne neurone (otprilike 80%), te interneurone (otprilike 20% kortikalnih neurona). Piramidni neuroni su odgovorni za slanje signala u udaljene dijelove mozga, dok su interneuroni lokalni neuroni.

Glija stanice (makroglia i mikroglia) su kompleksne stanice, koje između ostalog, sudjeluju u održavanju homeostaze, pomažu brojnim neuronskim procesima, sudjeluju u uklanjanja staničnog debrisa i u proizvodnji mijelina (10). Radijalne glija stanice predstavljaju poseban tip privremenih fetalnih stanica uključenih u neurogenezu i migraciju neurona (21) (22). Nakon završetka neurogeneze radijalne glija stanice modificiraju se u astrocite (23).

3.3. Ustroj moždane kore

Ustrojstvo moždane kore formira se tijekom intrauterinog razdoblja. Nakon proliferacije neurona u ventrikularnoj zoni, migracija neurona zbiva se od ventrikularne prema pijačnoj površini (3). Ranije generirani neuroni formiraju dublje dijelove, dok neuroni rođeni kasnije formiraju površinske slojeve moždane kore (24). Proliferacija neurona zbiva se u proliferativnoj ventrikularnoj (VZ) i subventrikularnoj (SVZ) zoni kore dorzalnog telencefalona. Nakon proliferacije u VZ i SVZ, neuroni radijalno migriraju prema CP i tako oblikuju ontogenetske kolumne (3).

Pravilana laminarna i kolumnarna organizacija moždane kore preduvjet je normalnog funkcioniranja mozga. Za laminarni i kolumnarni ustroj moždane kore važanu ulogu ima Reelin kojeg izlučuju CR stanice iz MZ, smještene uz pijačnu površinu fetalne moždane kore, (17). Reelin je po građi glikoprotein koji se izlučuje u izvanstanični matriks (25), a njegov signalni put predmet je niza istraživanja.



Slika 1.

Shematski prikaz laminarnog ustrojstva moždane kore tijekom prenatalnog razdoblja (od ventrikularne prema pjalnoj površini): ventrikularna zona, subventrikularna zona, intermedijalna zona, subplate zona, kortikalna ploča i marginalna zona. U ventrikularnoj zoni nalaze se neuralne stem stanice (zeleno), koje se simetrično dijele. Od stanica radijalne glije (RG) asimetričnim dijeljenjem nastaju migratorni neuroni (crveno).

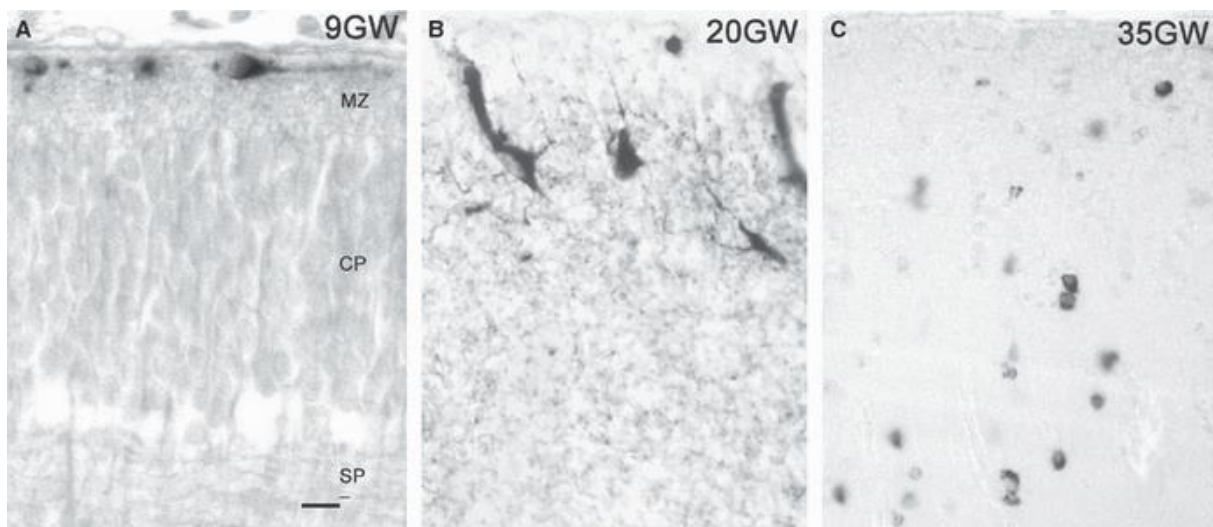
Preuzeto i prilagođeno iz: Rakic P. The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering. Brain Res Rev. 2007;55(2):204-219.

Privremene zone fetalne moždane kore su ventrikularna zona, subventrikularna zona, intermedijalna zona, subplate zona, kortikalna ploča i marginalna zona. Ventrikularna i

subventrikularna zona služe kao „tvornica novih neurona“. U intermedijalnoj i subplate zoni se odvijaju procesi radijalne migracije. Subplate zona, kortikalna ploča i marginalna zona razvojna su osnova kore velikog mozga (26). Subplate zona kroz koju migriraju neuroni, uz brojne druge funkcije, služi kao „čekaonica“ za talamokortikalne aksone prije ulaska u kortikalnu ploču (27).

4. CAJAL-RETZIUSOVE (CR) STANICE

CR stanice smatramo jednim od ključnih stanica za normalan nastanak slojeva moždane kore (28). Smještene su u najpovršnijem sloju neokorteksa tijekom neurorazvoja (29), odnosno u marginalnoj zoni (MZ). MZ služi kao mjesto kontrole radijalne migracije neurona i radijalno pozicioniranje piramidnih neurona - razlog zbog kojeg MZ smatramo strateškim mjestom u razvoju moždane kore, a Reelin jednim od ključnih čimbenika u razvoju korteksa. Osim Reelina, CR stanice izlučuju i p73 – protein koji je odgovoran je za produljenje životnog vijeka CR stanica, sudjeluje u morfološkoj diferencijaciji CR stanica, a posebno njihovom spletu aksona. Upravo aksoni CR čine granicu između marginalne zone i kortikalne ploče. Nakon završetka migracije neurona, smatra se da velik dio CR stanica prolazi staničnu smrt (28).



Slika 2: Ekspresija Reelina u moždanoj kori čovjeka tijekom prenatalnog razvoja: 9. tjedan gestacije (A), 20. tjedan gestacije (B), 35. tjedan gestacije (C). CR stanice smještene su u marginalnoj zoni (MZ) na slici (A) i (B). Reelin je eksprimiran u malim interneuronima tijekom 35. tjedna gestacije (C).

Slika preuzeta iz: Gundela Meyer, (2010) *Journal of Anatomy*. 217, pp334–343 doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01266.x

© 2010 The Author. *Journal of Anatomy* © 2010 Anatomical Society of Great Britain and Ireland.

4.1. Smještaj CR stanica

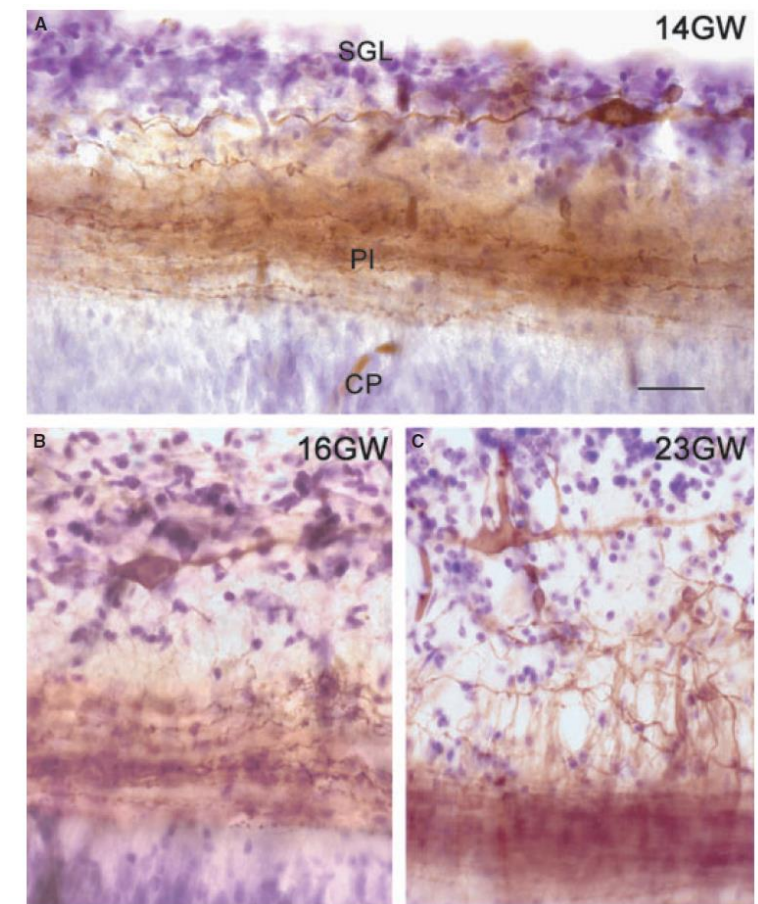
Cajal-Retziusove stanice su nastale u granicama moždane kore odakle migriraju tangencijalno korteksom, s najvećim izvorom u kortikalnom hemu (30) (31) (25). Smještene su u MZ moždane kore, ispod pijalne površine.

Neki od razloga današnjih intenzivnih istraživanja CR stanica (nakon više od stoljeća) su: jednostavna dostupnost smještajem ispod pijalne površine mozga, mogućnost imunohistokemijskog obilježavanja komercijalno dostupnim protutijelima (poput Reelina), te još uvijek nedovoljno istražena uloga kako u normalnom razvoju, tako i u prethodno navedenim patološkim stanjima.

4.2. Morfologija CR stanica

Klasičan pristup proučavanju CR stanica je analiza preparata obojanih Golgijevom metodom (28). Prema Marin-Padilli razlikuju se tri morfološka tipa CR stanica u odraslom mozgu čovjeka: horizontalne, piriformne i zvjezdolike (24).

Tijekom razvojnih stadija, mijenja se morfologija CR stanica, kao i sublaminarni položaj (29). U kortikalnoj „predploči“ (*cortical preplate*) i ranim stadijima kortikalne ploče detektirani su bipolarni neuroni sa slabo razgranatim dendritičnim stablom i horizontalnom orijentacijom blizu pijalne površine. Već u 13. tjednu gestacije mijenja se morfologija CR stanica, a između 15. i 16. tjedna CR stanice se spuštaju dublje u marginalnoj zoni (uslijed tangencijalno migrirajućih subpijalnih granularnih stanica). U 18. tjednu gestacije stanice pokazuju okomitu orijentaciju neobične morfologije some s dugim izdancima (koji formiraju aksonalni splet). Aksonalni splet uspostavlja jasnu anatomsku granicu između marginalne zone i kortikalne ploče. Gundela Meyer (2010) je u ljudskom mozgu opisala ovakav aksonski splet (28). (Slika 3)



Slika 3: Morfologija CR stanica s aksonskim pleksusom prikazana pomoću metode DiI i Nissl bojanja na mozgovima starosti 14 tjedana gestacije (A), 16 tjedana gestacije (B) i 23 tjedna gestacije (C).

Slika preuzeta iz: Gundela Meyer, (2010) *Journal of Anatomy*. 217, pp334–343 doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01266.x

© 2010 The Author. *Journal of Anatomy* © 2010 Anatomical Society of Great Britain and Ireland.

4.3. „Sudbina“ CR stanica

Još uvijek nije poznato koji postotak CR stanica nakon završene uloge u migraciji neurona umire programiranom staničnom smrću u kasno fetalnom, odnosno ranom postnatalnom razdoblju. Unatoč prethodnim hipotezama kako CR stanice ne umiru, nego ih je samo teže detektirati uslijed „širenja“ korteksa, određena istraživanja pokazuju smrt CR stanica u ljudi, a i glodavaca (29). Nestajanje CR stanica počinje u 23. tjednu gestacije (28), a pri tome

ključnu ulogu u životu i smrti neurona ima tumorski protein p73 (32). Zanimljivo da i protein p73 može služiti kao molekularni marker za CR stanice. Radi se o složenom proteinu s dvije glavne izoforme (jedna ima pro-apoptičku aktivnost i druga anti-apoptičku). Važnost p73 pokazana je na animalnim modelima, gdje su inaktivacijom gena p73 nestale i CR stanice (28).

Na animalnom modelu otkriveno je da većina CR stanica „nestaje“ nakon prvog postnatalnog tjedna, odnosno CR su prolazne stanice koje svojim doprinosom uvelike sudjeluju u izgradnji moždane kore tijekom prenatalnog razvoja. Mehanizmi koji dovode do stanične smrti slabo su poznati iako se zna da manipulacija neuralnom aktivnosti i neurotrofnim čimbenicima, te eksperimentalne lezije na animalnim modelima dovode do smrti CR stanica. Poremećaj u razvoju Cajal-Retziusovih neurona očekivano dovodi do abnormalne migracije i pozicioniranja neurona te poremećaja kortikalne laminacije (25).

U jednoj studiji, acetilkolin-esteraznom (AChE) histokemijom istraživana je prisutnost CR stanica (te njihova morfologija i raspodjela) u vidnoj i asocijativnoj frontalnoj kori velikog mozga čovjeka te je utvrđena prisutnost navedenih stanica i u postnatalnoj moždanoj kori, čime ostaje otvoreno pitanje koji postotak CR stanice umire prenatalno, a koji postotak ostaje u postnatalnoj moždanoj kori (24).

4.4. Uloga Reelina u odraslom mozgu

Uloga Reelina u odraslom mozgu glodavaca je proučavana u nizu studija (33) (35) (36) (37) (38). Smatra se da je uloga Reelina u odraslom mozgu uključena je u modulaciju sinaptičke plastičnosti, odnosno pamćenja putem Apolipoprotein E receptora (Apoer2) i NMDA receptora (34). Postnatalno, ulogu CR stanica u stvaranju Reelina preuzimaju GABAergički interneuroni (koji ranije nisu imali ovu ulogu) u neokorteksu i hipokampusu (35). Pokazano je

da postanatalno Reelin sintetiziraju GABAergičkih interneuroni i izlučuju u izvanstanični matriks (36).

5. Uloga Cajal-Retziusovih stanica u fiziologiji

CR stanice imaju važnu ulogu u kortikogenezi, a ključni histogenetski proces u kojem sudjeluju je migraciju neurona i razvoj rane i složene mreže neuronskih aktivnosti u prvom sloju. Sukladno navedenom, jasno je da poremećaj CR stanica može dovesti do brojnih neurorazvojnih poremećaja (25).

CR stanice izlučuju izvanstanični glikoprotein Reelin koji je u kortikalnom razvoju od ključne važnosti u migraciji neurona, te posljedično u laminarnom ustroju moždane kore (37). Tijekom razdoblja dok su neuroni smješteni u intermedijalnoj zoni, smatra se da Reelin djeluje na migraciju neurona utječući na njihovo kretanje, smjer ili privlačenje (25).

Ekspresija Reelina, kao i njegova distribucija značajno se razlikuje u prenatalnom razdoblju i postnatalno (38), čime se mijenja i njegova uloga, kao što je, primjerice moduliranje sinaptičke aktivnosti u odraslom mozgu (39), u što su uključeni N-metil-d-aspartat (NMDA) receptori (40)

5.1. Postnatalni procesi i Reelin

Plastičnost mozga mogućnost je mijenjanja aktivnosti živčanog sustava kao odgovor na unutarnje ili vanjske podražaje reorganizacijom svoje strukture, funkcije ili veza (41). Proces učenja i pamćenja odvijaju se putem hipokampusa i trisinaptičkog puta (42), (45), (46). Molekularni mehanizam utjecaja Reelinske signalizacije na procese učenje i pamćenje pokazala je nedavna studija Telese i suradnika iz 2015.g. (43).

6. Uloga Cajal-Retziusovih stanica u patologiji

Odnos razine Reelina u mozgu i vulnerabilnosti na psihijatrijske poremećaje obrnuto su proporcionalni (44). Poremećaji vezani uz CR stanica, odnosno Reelin uključeni su u brojne neurološke (epilepsija, autizam, Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest) i psihijatrijske poremećaje (bipolarni poremećaj, shizofrenija), što pokazuje niz novih istraživanja (45), (46), (47), (48), (49).

Intenzivno se istražuje povezanost CR stanica, Reelina i navedenih patoloških stanja (25). Genetička istraživanja kod ljudi pokazala su povezanost *RELN* gena i shizofrenije, bipolarnog poremećaja, autizma, te Alzheimerove bolesti (44). Mutacije u genu za Reelin pokazane su u autosomno recesivnoj lizencefaliji i cerebelarnoj hipoplaziji (50).

U pacijenata pogođenih bipolarnim poremećajem ili shizofrenijom kontinuirano se uočava snižena razina proteina Reelina u krvi, kao i niska razina mRNA gena koji kodira za protein Reelin u postmortalnim uzorcima moždanog tkiva oboljelih pojedinaca (51), (52). Glavni učinci smanjene prenatalne ekspresije Reelina na mozak su sljedeći: migratorni defekti koji rezultiraju poremećajima u laminaciji moždane kore ili kasnije u razvoju smanjena sinaptička aktivnost (25). Smanjena ekspresija Reelin mRNA u hipokampalnim CR stanicama utvrđena je u epilepsiji temporalnog režnja (53), kao i povezanost između epileptogeneze i razine ekspresije Reelina (25).

Protein Reelin dobio je ime prema kliničkoj slici koju njegov nedostatak uzrokuje (*Reeler gene* – *reeler gait* (engl.), vijugav hod). Falconer sa suradnicima je 1951.godine opisao mutantnog miša koji je pokazivao poremećaj kretanja, poremećaj motoričke koordinacije i ataksiju (54). Na histološkim presjecima mozga miša detektirana je inverzija kortikalnih slojeva (što je služilo kao korisno polazište za istraživanje uloge Reelina u kortikogenezi) (55) (56) (57).

Homozigotni miš ili heterozigotni haploinsuficijentni u genu za Reelin pokazuje bihevioralne poremećaje (58) (59). Uz poremećaje u ponašanju (44), detektiran je i poremećaj učenja. Navedeni animalni modeli korisni su u proučavanju patogeneze neurorazvojnih psihijatrijskih bolesti, kao i istraživanju odnosa genetske predispozicije i okolišnih čimbenika (63), (60).

6.1. Razina Reelina u tjelesnim tekućinama

Mnoga istraživanja pokazuju na povezanost neuropsihijatrijskih poremećaja i razine proteina Reelina, osim u mozgu, već i u tjelesnim tekućinama kao što su likvor (CSF, *cerebrospinal fluid*) i plazma. Niska ekspresija proteina Reelina u mozgu korelira s rizikom razvoja neuropsihijatrijskih poremećaja (44). 2000. godine Guidotti je na postmortalnim uzorcima moždanog tkiva pacijenata s dijagnozom SZ ili BD utvrdio smanjenu razinu glutamat dekarboksilaze 67 (GAD67) i Reelina u odnosu na postmortalne mozgove zdravih pojedinaca (61). Izuzetak je Alzheimerova bolest, gdje je detektirana povišena ekspresija Reelina u frontalnom korteksu i likvoru (44), (62).

6.2. Parkinsonova bolest

Prevalencija Parkinsonove bolesti u općoj populaciji iznosi 1-2:1000, a kako se radi o neurodegenerativnoj bolesti, incidencija je veća u populaciji starijoj od 60 godina. (63). Parkinsonova bolest zahvaća bazalni motorički sustav, te se očituje tremorom u mirovanju, rigorom mišića i bradikinezijom. Pri tome dolazi do propadanja stanica u *substantia nigra* i

manjka dopamina. Uz manjak dopaminergičkih neurona i manjak razine dopamina, kod PB je uočena i povišena razina acetilkolina kojom se tumači nastanak tremora u mirovanju. (15). Ortostatska hipotenzija se objašnjava zahvaćanjem autonomnog živčanog sustava (64). Parkinsonova bolest karakterizirana je i poremećajem rukopisa – mikrografijom (65), te hipomimijom (66). Iako postoje istraživanja o povezanosti nastanka Parkinsonove bolesti s hipoksijom (67), infekcijama (68) ili traumama (69), kao i genetskoj predispoziciji (70), etiologija same bolesti je još uvijek nerazjašnjena (71). Terapija je simptomatska, a uključuje Levodopu, dopaminske agoniste, inhibitore monoamino oksidaze B (MAO-B inhibitore), ali i kiruršku terapiju poput duboke mozgovne stimulacije (DBS, engl. *deep brain stimulation*) (72), (73) (74), (75), (76).

U brojnim poremećajima je na molekularnoj razini uočena smanjena ekspresija Reelina. Novija istraživanja pokazuju značajan porast vitalnosti stanica u *substantia nigra*, te smanjeno nakupljanje α -sinukleina nakon davanja Reelin-rekombinantnog proteina što otkriva razvoj potencijalno terapijskog učinka proteina Reelina (47). Važno je spomenuti kako su navedene studije o potencijalnom terapijskom učinku Reelina tek u pretkliničim fazama istraživanja, te nisu prihvaćene terapije za liječenje Parkinsonove bolesti.

6.3. Epilepsija

Epileptični napadaj se definira kao paroksizmalna promjena neurološke funkcije (77). Klinički se može prezentirati poremećajem svijesti, te nevoljnim grčevima tijela (toničko-klonički napadaj, *grand mal*), ali i blažom kliničkom slikom poput mioklonizama, apsans epileptičkih napadaja i slično. Epileptičke napadaje dijelimo na jednostavne kod kojih osoba nema

pridruženi poremećaj svijesti i kompleksne gdje dolazi do gubitka svijesti te na parcijalne i generalizirane (ovisno o zahvaćenosti moždane kore) (78). Tek nakon dva epileptična napadaja moguće je postaviti se dijagnozu epilepsije (78). Pri postavljanju dijagnoze, potrebno je isključiti potencijalne reverzibilne uzroke navedenog stanja (*VITAMINS: vascular, infection, trauma, AV malformation, metabolic, idiopathic, neoplasm*) (79).

Klinička slika ponajviše ovisi o lokalizaciji žarišta epileptičnog napadaja. Jedan od češćih tipova fokalnog epileptičkog napada je epilepsija temporalnog režnja koja se može očitovati raznolikim simptomima aure i samog epileptičkog napada.

U pacijenata s epilepsijom temporalnog režnja pokazana je smanjena ekspresija Reelin mRNA u hipokampusu i poremećaj migracije neurona girus dentatusa. Dodatno, ishemija dovodi do povećanog otpuštanja glutamata, što dovodi do degeneracije CR stanica (53).

6.4. Shizofrenija

Shizofrenija (SZ) je psihotični poremećaj karakteriziran deluzijama i halucinacijama, a prevalencija poremećaja u općoj populaciji iznosi čak 1%. (80). Iako etiologija i patofiziologija bolesti nisu u potpunosti razjašnjene, genetski čimbenici svakako igraju ulogu u nastanku bolesti. Poznati okolišni rizični čimbenici su majčina gripa u trudnoći, trauma iz djetinjstva, društvena izolacija, te perinatalna hipoksija (81). Dijagnoza shizofrenije postavlja se klinički. U kliničkoj slici razlikujemo pozitivne (halucinacije, deluzije i formalne poremećaje mišljenja) i negativne simptome (anhedonija, problemi govora, nedostatak motivacije) (82).

Niz studija pokazalo je povezanost SZ s *RELN* genom. Određena istraživanja pokazuju povezanost SNP-ova (*single nucleotide polymorphism*) u *RELN* genu i razvoja shizofrenije u

ženskoj populaciji (83). Povezanost između *RELN* gena i nastanka shizofrenije u žena pokazala je SNP rs12705169 smješten u intronu *RELN-a*, a smatra se da ima ulogu u alternativnom izrezivanju i tvorbi miRNA (84). U kineskoj populaciji veći rizik za shizofreniju uočen je kod pojedinaca koji u intronu 29 gena za Reelin imaju neke od nukleotidnih polimorfizama: rs2237628, rs362626, rs362814, rs362813, rs362731, rs362726 (85). Nadalje, u populaciji Aškenazi Židova utvrđena je povezanost SZ s polimorfizmom u intronu *RELN* gena (44).

6.5. Poremećaj autističnog spektra

Poremećaj iz spektra autizma je neurorazvojni pervazivni poremećaj kojeg karakteriziraju repetitivni obrasci ponašanja i problemi u društvenim interakcijama. Praćen je smanjenom sposobnosti prilagodbe i jezičnim problemima, a može biti povezan i s epilepsijom i intelektualnim teškoćama (86).

Neka istraživanja pokazuju povezanost *RELN* gena i poremećaja iz autističnog spektra: poput polimorfnog GGC ponavljanja u regiji 50'UTR *untranslated region* gena za Reelin i pojavu autizma (87), kao i SNP rs736707 introna 59, rs362691 egzona 22 *RELN* gena s pojavom autizma. Ipak, u nekim istraživanjima nisu nađene navedene povezanosti (44). Stoga, unatoč brojnim istraživanjima u otkrivanju povezanosti autizma i gena za Reelin, brojna pitanja i dalje ostaju otvorena.

6.6. Bipolarni poremećaj

Bipolarni poremećaj je kronični rekurentni poremećaj s prevalencijom >1% svjetske populacije. Dovodi do kognitivnih i funkcionalnih oštećenja i povećane smrtnosti, te je iz tog razloga jedan od mogućih uzroka invaliditeta kod mladih. U kliničkoj praksi je rana dijagnoza otežana zbog nespecifičnih simptoma, te nedovoljnog prepoznavanja maničnih simptoma. Dijagnoza bipolarnog poremećaja postavlja se klinički, a rano liječenje stabilizatorima raspoloženja i antipsihoticima, te psihosocijalnim strategijama se smatra optimalnim (88).

Postoje istraživanja koja pokazuju povezanost između *RELN* gena i nastanka bipolarnog poremećaja posebice u ženskoj populaciji (45), (89).

6.7. Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest, AD (Alzheimer`s disease, *engl.*) je neurodegenerativni poremećaj koji se očituje progresivnim gubitkom pamćenja i kognitivnim teškoćama, a patološki nalaz moždanog tkiva pokazuje degeneraciju tkiva, te plakove beta amiloida i neurofibrilarne snopiće (90).

Prevalencija bolesti raste s dobi, a važnu ulogu imaju genetski čimbenici. Nasljeđivanje može biti autosomno dominantno s ranim nastankom bolesti ili poligeno s kasnim nastankom bolesti. Nasljeđivanje alela ApoE4 povezano je s povišenim rizikom za nastanak bolesti (heterozigoti 2-4 puta, a homozigoti 6-8 puta veći rizik). Morfološke promjene koje se nalaze u mozgu osoba s AD jesu atrofija mozga, posebice atrofija moždane kore i hipokampusa. Patohistološki nalaz pokazuje amiloidne plakove i neurofibrilarne snopiće. Ubikvitinom (markerom za oštećene proteine) pozitivno se bojaju amiloidni plakovi. Klinička slika se očituje u nemogućnosti pamćenja novih informacija, a zahvaćeno je i kratkotrajno i dugotrajno

pamćenje. Bolest u kasnijim stadijima može dovesti do afazije, apraksije, anozognozije i depresije (91). Kurativna terapija Alzheimerove bolesti za sada ne postoji (92), ali koriste se lijekovi koji usporavaju progresiju bolesti poput inhibitora acetilkolinesteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin), NMDA antagonista (memantin) i drugi (91).

Brojna su istraživanja pronašla povezanost između AD i gena za Reelin (46) (93). Pronađena je povezanost AD i blažih kognitivnih poremećaja sa SNP-ovima rs528528 i rs2299356 *RELN* gena, ali i genima povezanima sa signalnim putem Reelina - *PLK2* i *CAMK2A* (46). Ponavljanje na 50' UTR i rs607755 pokazuje povezanost s AD (94). U jednoj studiji u Grčkoj populaciji pokazana je povezanost rs362691 u egzonu 22 gena za Reelin i AD (95). Za razliku od ostalih neuropsihijatrijskih poremećaja gdje je detektirana niska razina proteina Reelina u mozgu, te u ostalim tjelesnim tekućinama (likvoru (CSF) i plazmi) (96), kod Alzheimerove bolesti detektirana je povećana razina Reelina u frontalnom korteksu i likvoru (62). Rizičan čimbenik za AD je smanjen broj Reelin pozitivnih neurona, ali se upravo u amiloidnim plakovima Reelin nakuplja (97). Prema Kocheranu iz 2010., budući da nedostatak proteina Reelina pogoduje nastanku pojačanog stvaranja beta amiloidnih plakova, protein Reelin potencijalno može djelovati kao protektivan čimbenik u AD (98). Stoga bi potencijalno farmakološka modulacija Reelin signalnog puta mogla bi biti od koristi u smanjenju kognitivne disfunkcije (42).

6.8. Tuberozna skleroza

Tuberozna skleroza predstavlja genetski poremećaj s autosomno dominantnim nasljeđivanjem koji zahvaća više organskih sustava. Uključuje mutacije u genima *TSC1* i *TSC2* koji su

odgovorni za proizvodnju proteina uključenih u regulaciju diobe i rast stanica. Bolest se javlja s incidencijom 1:6000-10000 živorođene djece i ukupnom prevalencijom 1:20000. Prisutna je povećana sklonost stvaranja hamartoma, koji se mogu pojaviti u brojnim organima - mozgu, koži, srcu, bubrezima, jetri i plućima, Najčešće se dijagnosticira u dojenačkoj dobi ili djetinjstvu. (99).

Kompleks tuberozne skleroze povezan je s nepravilnom migracijom neurona. U defekte neuronske migracije TSC-a uključena je poremećena Reelin-Dab1 signalizacija. Pokazana je promijenjena Reelin-Dab1 signalizacija u TSC mišjim modelima i u kortikalnim tuberima TSC pacijenata (109).

6.9. Lizencefalija

Lizencefalija (grč. gladak mozak) je moždana malformacija karakterizirana odsutnošću moždanih vijuga – girusa. Uzrokovana je defektom neuronske migracije između 12. i 24. tjedna gestacije. Moguća klinička prezentacija pacijenta s lizencefalijom jest zaostajanje u razvoju i mentalne teškoće (100). Nadalje, može biti prisutna kao dio sindroma, primjerice Miller-Dieker sindroma (101).

Mutacije koje ometaju proces migracije neurona mogu pomoći u razumijevanju uloga stanica i molekula važnih u formiranju moždane kore. Kod hemidelecije LIS-1 gena nastaje poremećaj migracije ljudskih neurona, odnosno Miller-Dieker lizencefalija. Uočena je ekspresija LIS-1 u CR stanicama (ali i na drugim tipovima stanica) (102). Nedostatak Reelina kod čovjeka uzrokuje autosomno recesivnu lizencefaliju s hipoplazijom malog mozga (103).

6.10. Poremećaji u ponašanju, učenju i pamćenju

Disfunkcija Reelina u modulaciji sinapsi može dovesti do neuropsihijatrijskih poremećaja i kognitivnih disfunkcija zbog uloge Reelina u sinaptičkoj plastičnosti (posebno u hipokampalnoj CA1 regiji na NMDA receptoru uključenog u procese učenja i pamćenja) (104).

Nadalje, knockout (KO) miševi za gen *Reln* imali su i poremećaje u LTP (*long term potentiation*), a primjena Reelina dovela je do poboljšanog stanja u kliničkoj slici (104) (33) (40).

Disfunkcija prefrontalnog korteksa, dijela mozga važnog za više kognitivne funkcije, povezuje se s nastankom mnogih psihijatrijskih poremećaja. Primjerice, dorzolateralni prefrontalni korteks (dlPFC) pokazuje smanjeni regionalni moždani protok krvi u pacijenata sa kroničnom shizofrenijom (105). U glodavaca, analogna regija za „kognitivne“ funkcije i socijalno ponašanje je medijalni prefrontalni korteks (mPFC) (106), (107).

7. Potencijal Reelinske signalizacije u razvoju farmakoterapije

Nova istraživanja ispituju mogućnost predkliničkog testiranja Reelinskog puta u farmakoterapiji, odnosno razmatra se mogućnost moduliranja nizvodnih signalnih puteva. Potencijalni nizvodni signalni putevi Reelina kao ciljno mjesto terapijskog djelovanja bili bi aktivacija PI3K i Akt (proteinkinaze B) ili inhibicija glikogensintaze kinaze 3b (GSK3 b) i aktivacija mTOR- S6K1 (108), (109) .

8. ZAKLJUČAK

Cajal-Retziusove (CR) su prolazne stanice fetalne moždane kore odgovorne za ispravnu radijalnu migraciju neurona tijekom razvoja mozga. Otkrivene su neovisnim radom španjolskog neuroanatora Ramon y Cajala i švedskog istraživača Retziusa krajem 19. stoljeća, te su i danas središte istraživanja mnogih znanstvenika. CR stanice su smještene u marginalnoj zoni moždane kore, te izlučuju glikoprotein Reelin u izvanstanični matriks. Smatra se da u kasnom fetalnom i perinatalnom razdoblju velikim dijelom dolazi do njihove smrti. Značaj Reelina pokazan je i postnatalno u modulaciji NMDA receptora koji je bitan dio patofiziologije Alzheimerove bolesti i shizofrenije. Disfunkcija u Cajal-Retziusovim stanicama i Reelinskoj signalizaciji dovodi do poremećaja u migraciji, što posljedično može dovesti do određenih neuroloških ili psihijatrijskih poremećaja. Disfunkcija Reelinske signalizacije u prenatalnom razdoblju vodi do poremećaja u strukturi moždane kore praćenih funkcionalnim poremećajem, dok postnatalni nedostatak Reelinske signalizacije vodi do funkcionalnog poremećaja, uz urednu strukturu moždane kore. Novije studije pokazuju povezanost niske razine Reelina u mozgu i određenih bolesti, poput Parkinsonove bolesti, epilepsije, shizofrenije, bipolarnog poremećaja, tuberozne skleroze, lizencefalije te poremećaja učenja i pamćenja. Stoga su Reelin i nizvodni signalni putevi (TOR-a, GSK3) predmet istraživanja kao potencijalna mjesta modulacije u razvoju terapije određenih neuropsihijatrijskih poremećaja.

9. ZAHVALE

Jedno veliko hvala mojoj obitelji napisano na ovoj stranici neće biti dovoljno, ali ću ga ipak napisati. Redom mojoj majci i ocu, Hrvoju, Marijani, Domagoju, Heleni, Mariji, Jakovu, nećacima i ostaloj obitelji veliko hvala za podršku kroz sve ove godine. Hvala mojim prijateljicama i prijateljima koji su ove mladenačke godine učinili lijepima i ponosnima.

Hvala mojoj mentorici što me je uvela u svijet nepoznat većini studenata medicine, svijet neuroznanosti, tajanstven i neobjašnjiv te na pomoći i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog rada. Hvala Alisi Junaković na pomoći i strpljivosti.

I za kraj Gratia Dei!

10. LITERATURA

1. Maldonado KA, Alsayouri K. Physiology, Brain. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 27, 2021.
2. Thau L, Reddy V, Singh P. Anatomy, Central Nervous System. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 14, 2021.
3. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti [Internet]. Zagreb: Zagreb: MD; 1997. Available from: <http://www.hiim.unizg.hr/index.php/udzbenik-temelji-neuroznanosti>.
4. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 2016;524(18):3865-3895. doi:10.1002/cne.24040.
5. Sarnat HB, Yu W. Maturation and Dysgenesis of the Human Olfactory Bulb. *Brain Pathol*. 2016 May;26(3):301-18. doi: 10.1111/bpa.12275. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26096058; PMCID: PMC8028954.
6. Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Neurons. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 31, 2021.
7. Ludwig PE, M Das J. Histology, Glial Cells. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 8, 2022.
8. Malatesta, P., Appolloni, I. & Calzolari, F. Radial glia and neural stem cells. *Cell Tissue Res* 331, 165–178 (2008). .
9. Black JE. How a child builds its brain: some lessons from animal studies of neural plasticity. *Prev Med*. 1998;27(2):168-171.
10. Tierney AL, Nelson CA 3rd. Brain Development and the Role of Experience in the Early Years. *Zero Three*. 2009;30(2):9-13.
11. Johnson SB, Blum RW, Giedd JN. Adolescent maturity and the brain: the promise and pitfalls of neuroscience research in adolescent health policy. *J Adolesc Health*. 2009;45(3):216-221.

12. Arain M, Haque M, Johal L, et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:449-461. doi:10.2147/NDT.S39776.
13. Newbern JM. Molecular control of the neural crest and peripheral nervous system development. *Curr Top Dev Biol.* 2015;111:201-231. doi:10.1016/bs.ctdb.2014.11.007.
14. Chau KF, Springel MW, Broadbelt KG, et al. Progressive Differentiation and Instructive Capacities of Amniotic Fluid and Cerebrospinal Fluid Proteomes following Neural Tube Closure. *Dev Cell.* 2015;35(6):789-802. doi:10.1016/j.devcel.2015.11.015.
15. Deller T, Sebesteny T. *Fotografski atlas neuroanatomije.* Vukšić M, editor. Medicinska naklada - Zagreb; 2015.
16. Shrestha U, Singh M. Effect of folic acid in prenatal alcohol induced behavioral impairment in Swiss albino mice. *Ann Neurosci.* 2013;20(4):134-138.
17. Glunčić V. *Odrednice ranog ustroja moždanih polja u marginalnoj zoni embrionalne moždane kore.* 2005; doktorska disertacija. Medicinski fakultet. Split.
18. Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Neural Progenitor Cell Terminology. *Front Neuroanat.* 2018;12:104. Published 2018 Dec 6. doi:10.3389/fnana.2018.00104.
19. Jarman A, Kind P, Mason J, Price D (2011) *Neuronal Migration, Building Brains: An Introduction to Neural Development,* Wiley-Blackwell.
20. Sbarbati A, Pizzini F, Fabene PF, et al. Cerebral cortex three-dimensional profiling in human fetuses by magnetic resonance imaging. *J Anat.* 2004;204(6):465-474. doi:10.1111/j.0021-8782.2004.00301.x.
21. Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends Neurosci.* 1995;18(9):383-388. doi:10.1016/0166-2236(95)93934-p.
22. Pontious A, Kowalczyk T, Englund C, Hevner RF. Role of intermediate progenitor cells in cerebral cortex development. *Dev Neurosci.* 2008;30(1-3):24-32. doi:10.1159/000109848.
23. Mori T, Buffo A, Götz M. The novel roles of glial cells revisited: the contribution of radial glia and astrocytes to neurogenesis. *Curr Top Dev Biol.* 2005;69:67-99. doi:10.1016/S0070-2153(05)69004-7.

24. Krsnik Ž. Postnatalni razvoj Cajal-Retziusovih stanica u primarnoj vidnoj i asocijativnoj frontalnoj kori velikog mozga čovjeka. Zagreb. 2001.
25. Soriano E, Del Río JA. The cells of cajal-retzius: still a mystery one century after. *Neuron*. 2005;46(3):389-394.
26. Junaković A. Obrazac ekspresije proteina CELF1 tijekom fetalnog razvoja čeonog režnja mozga čovjeka [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 07.07.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:802027>.
27. Kostović I, Judas M. The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1119-1127.
28. Meyer G. Building a human cortex: the evolutionary differentiation of Cajal-Retzius cells and the cortical hem. *J Anat*. 2010;217(4):334-343.
29. Kirischuk S, Luhmann HJ, Kilb W. Cajal-Retzius cells: update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century. *Neuroscience*. 2014;275:33-46.
30. Moore SA, Iulianella A. Development of the mammalian cortical hem and its derivatives: the choroid plexus, Cajal-Retzius cells and hippocampus. *Open Biol*. 2021;11(5):210042. doi:10.1098/rsob.210042.
31. Grove EA, Tole S, Limon J, Yip L, Ragsdale CW. The hem of the embryonic cerebral cortex is defined by the expression of multiple Wnt genes and is compromised in Gli3-deficient mice. *Development*. 1998;125(12):2315-2325.
32. Jacobs WB, Kaplan DR, Miller FD. The p53 family in nervous system development and disease. *J Neurochem*. 2006;97(6):1571-1584.
33. Pujadas L, Gruart A, Bosch C, et al. Reelin regulates postnatal neurogenesis and enhances spine hypertrophy and long-term potentiation. *J Neurosci*. 2010;30(13):4636-4649.
34. Beffert U, Weeber EJ, Durudas A, et al. Modulation of synaptic plasticity and memory by Reelin involves differential splicing of the lipoprotein receptor Apoer2. *Neuron*. 2005;47(4):567-579.

35. Miyoshi G, Hjerling-Leffler J, Karayannis T, et al. Genetic fate mapping reveals that the caudal ganglionic eminence produces a large and diverse population of superficial cortical interneurons. *J Neurosci.* 2010;30(5):1582-1594.
36. Pesold C, Impagnatiello F, Pisu MG, et al. Reelin is preferentially expressed in neurons synthesizing gamma-aminobutyric acid in cortex and hippocampus of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(6):3221-3226.
37. Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, et al. The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron.* 1995;14(5):899-912.
38. Alcántara S, Ruiz M, D'Arcangelo G, et al. Regional and cellular patterns of reelin mRNA expression in the forebrain of the developing and adult mouse. *J Neurosci.* 1998;18(19):7779-7799.
39. Herz J, Chen Y. Reelin, lipoprotein receptors and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(11):850-859.
40. Qiu S, Zhao LF, Korwek KM, Weeber EJ. Differential reelin-induced enhancement of NMDA and AMPA receptor activity in the adult hippocampus. *J Neurosci.* 2006;26(50):12943-12955.
41. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:66. Published 2019 Feb 27.
42. Stranahan AM, Erion JR, Wosiski-Kuhn M. Reelin signaling in development, maintenance, and plasticity of neural networks. *Ageing Res Rev.* 2013;12(3):815-822.
43. Telese F, Ma Q, Perez PM, et al. LRP8-Reelin-Regulated Neuronal Enhancer Signature Underlying Learning and Memory Formation. *Neuron.* 2015;86(3):696-710.
44. Ishii K, Kubo KI, Nakajima K. Reelin and Neuropsychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:229. Published 2016 Oct 18.
45. Ovadia G, Shifman S. The genetic variation of RELN expression in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One.* 2011;6(5):e19955.

46. Bufill E, Roura-Poch P, Sala-Matavera I, et al. Reelin signaling pathway genotypes and Alzheimer disease in a Spanish population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015;29(2):169-172.
47. Cho E, Park J, Kim K, Kim MG, Cho SR. Reelin Alleviates Mesenchymal Stem Cell Senescence and Reduces Pathological α -Synuclein Expression in an In Vitro Model of Parkinson's Disease. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1066. Published 2021 Jul 13.
48. Scala M, Grasso EA, Di Cara G, Riva A, Striano P, Verrotti A. The Pathophysiological Link Between Reelin and Autism: Overview and New Insights. *Front Genet.* 2022;13:869002. Published 2022 Mar 29. doi:10.3389/fgene.2022.869002.
49. Dazzo E, Nobile C. Epilepsy-causing Reelin mutations result in impaired secretion and intracellular degradation of mutant proteins. *Hum Mol Genet.* 2022;31(5):665-673. doi:10.1093/hmg/ddab271.
50. Hong SE, Shugart YY, Huang DT, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations [published correction appears in *Nat Genet* 2001 Feb;27(2):225]. *Nat Genet.* 2000;26(1):93-96.
51. Fatemi SH, Kroll JL, Sary JM. Altered levels of Reelin and its isoforms in schizophrenia and mood disorders. *Neuroreport.* 2001;12(15):3209-3215.
52. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(26):15718-15723.
53. Haas CA, Dudeck O, Kirsch M, et al. Role for reelin in the development of granule cell dispersion in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2002;22(14):5797-5802.
54. D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature.* 1995;374(6524):719-723.
55. Tissir F, Goffinet AM. Reelin and brain development. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(6):496-505. .
56. Honda T, Kobayashi K, Mikoshiba K, Nakajima K. Regulation of cortical neuron migration by the Reelin signaling pathway. *Neurochem Res.* 2011;36(7):1270-1279.

57. Sekine K, Kubo K, Nakajima K. How does Reelin control neuronal migration and layer formation in the developing mammalian neocortex?. *Neurosci Res.* 2014;86:50-58.
58. Tueting P, Costa E, Dwivedi Y, et al. The phenotypic characteristics of heterozygous reeler mouse. *Neuroreport.* 1999;10(6):1329-1334.
59. Qiu S, Korwek KM, Pratt-Davis AR, Peters M, Bergman MY, Weeber EJ. Cognitive disruption and altered hippocampus synaptic function in Reelin haploinsufficient mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2006;85(3):228-242.
60. Laviola G, Ognibene E, Romano E, Adriani W, Keller F. Gene-environment interaction during early development in the heterozygous reeler mouse: clues for modelling of major neurobehavioral syndromes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(4):560-572.
61. Guidotti A, Auta J, Davis JM, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry* 2002 Jan;59(1):12. DiGiorgi Gerevini V [corrected to Di-Giorgi-Gerevini V]]. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1061-1069.
62. Botella-López A, Burgaya F, Gavín R, et al. Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(14):5573-5578.
63. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y.
64. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S57-S64. doi:10.3233/JPD-202036.
65. Thomas M, Lenka A, Kumar Pal P. Handwriting Analysis in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(6):806-818. Published 2017 Nov 1. doi:10.1002/mdc3.12552.
66. Kang J, Derva D, Kwon DY, Wallraven C. Voluntary and spontaneous facial mimicry toward other's emotional expression in patients with Parkinson's disease [published correction appears in *PLoS One.* 2019 May 28;14(5):e0217715]. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214957.

67. Lestón Pinilla L, Ugun-Klusek A, Rutella S, De Girolamo LA. Hypoxia Signaling in Parkinson's Disease: There Is Use in Asking "What HIF?". *Biology (Basel)*. 2021;10(8):723. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/biology10080723.
68. Smeyne RJ, Noyce AJ, Byrne M, Savica R, Marras C. Infection and Risk of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):31-43. doi:10.3233/JPD-202279.
69. Lees AJ. Trauma and Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1997;153(10):541-546.
70. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018;42:72-85. doi:10.1016/j.arr.2017.12.007.
71. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, eds. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications; December 21, 2018.
72. Yuan H, Zhang ZW, Liang LW, et al. Treatment strategies for Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2010;26(1):66-76. doi:10.1007/s12264-010-0302-z.
73. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(1):CD003468. doi:10.1002/14651858.CD003468.
74. Benzotropine. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; July 20, 2017.
75. Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA. Ropinirole therapy for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2004;4(4):581-588. doi:10.1586/14737175.4.4.581.
76. Perez-Lloret S, Rey MV, Ratti L, Rascol O. Pramipexole for the treatment of early Parkinson's disease [published correction appears in *Expert Rev Neurother*. 2011 Aug;11(8):1220. Perez Lloret, Santiago [corrected to Perez-Lloret, Santiago]]. *Expert Rev Neu*.
77. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):a022426. Published 2015.
78. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V. MSD - priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placwbo. 2000 (prirucnik). Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/epilepsija-konvulzije_.

79. Evangelou, K., Murphy, A. Seizure causes (mnemonic). Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 12 Jul 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-91957>.
80. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002;296(5568):692-695.
81. Howell KR, Pillai A. Long-Term Effects of Prenatal Hypoxia on Schizophrenia-Like Phenotype in Heterozygous Reeler Mice. *Mol Neurobiol*. 2016;53(5):3267-3276.
82. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 27, 2021.
83. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, et al. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS Genet*. 2008;4(2):e28.
84. Li W, Song X, Zhang H, et al. Association study of RELN polymorphisms with schizophrenia in Han Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(6):1505-1511.
85. Li M, Luo XJ, Xiao X, et al. Analysis of common genetic variants identifies RELN as a risk gene for schizophrenia in Chinese population. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(2):91-99.
86. Mughal S, Faizy RM, Saadabadi A. Autism Spectrum Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 2, 2022.
87. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry*. 2001;6(2):150-159.
88. Vieta E, Berk M, Schulze TG, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18008. Published 2018 Mar 8. doi:10.1038/nrdp.2018.8.
89. Goes FS, Willour VL, Zandi PP, et al. Sex-specific association of the Reelin gene with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):549-553.
90. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-517.
91. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd Edition. Elsevier. Edinburgh, 2018.

92. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease [published correction appears in *Am Fam Physician*. 2014 Aug 15;90(4):209]. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1403-1412.
93. Kramer PL, Xu H, Woltjer RL, et al. Alzheimer disease pathology in cognitively healthy elderly: a genome-wide study. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2113-2122.
94. Fehér Á, Juhász A, Pákási M, Kálmán J, Janka Z. Genetic analysis of the RELN gene: Gender specific association with Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):716-718.
95. Antoniadou D, Katopodi T, Pappa S, et al. The role of reelin gene polymorphisms in the pathogenesis of Alzheimer's disease in a Greek population. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(3):351-358.
96. Fatemi SH, Snow AV, Stary JM, et al. Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry*. 2005;57(7):777-787.
97. Knuesel I, Nyffeler M, Mormède C, et al. Age-related accumulation of Reelin in amyloid-like deposits. *Neurobiol Aging*. 2009;30(5):697-716.
98. Kocherhans S, Madhusudan A, Doehner J, et al. Reduced Reelin expression accelerates amyloid-beta plaque formation and tau pathology in transgenic Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2010;30(27):9228-9240.
99. Zamora EA, Aeddula NR. Tuberos Sclerosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2022.
100. Kattua ML, M Das J. Lissencephaly. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 8, 2022.
101. Rothfuss P. Lissenzephalie: Das Miller-Dieker-Syndrom [Lissencephaly: the Miller-Dieker syndrome]. *Kinderkrankenschwester*. 2011;30(6):223-229.
102. Clark GD, Mizuguchi M, Antalffy B, Barnes J, Armstrong D. Predominant localization of the LIS family of gene products to Cajal-Retzius cells and ventricular neuroepithelium in the developing human cortex. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(9):1044-1052. doi:
103. Eriksson SH, Thom M, Heffernan J, et al. Persistent reelin-expressing Cajal-Retzius cells in polymicrogyria. *Brain*. 2001;124(Pt 7):1350-1361. doi:10.1093/brain/124.7.1350.

104. Weeber EJ, Beffert U, Jones C, et al. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem.* 2002;277(42):39944-39952.
105. Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(7):609-615.
106. Ishii K, Kubo K, Endo T, et al. Neuronal Heterotopias Affect the Activities of Distant Brain Areas and Lead to Behavioral Deficits. *J Neurosci.* 2015;35(36):12432-12445.
107. Cherubini E, Miles R. The CA3 region of the hippocampus: how is it? What is it for? How does it do it?. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:19. Published 2015 Feb 5. doi:10.3389/fncel.2015.00019.
108. Beffert U, Morfini G, Bock HH, Reyna H, Brady ST, Herz J. Reelin-mediated signaling locally regulates protein kinase B/Akt and glycogen synthase kinase 3beta. *J Biol Chem.* 2002;277(51):49958-49964.
109. Jossin Y, Goffinet AM. Reelin signals through phosphatidylinositol 3-kinase and Akt to control cortical development and through mTor to regulate dendritic growth. *Mol Cell Biol.* 2007;27(20):7113-7124.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1.1.1998. u Zagrebu, pohađala Sedmu gimnaziju u razdoblju 2012.-2016. godine. 2016. godine položila sam Deutsches Sprachdiplom razinom C1 te upisala Medicinski fakultet. U akademskoj godini 2017./18. bila sam demonstrator na Zavodu za anatomiju, 2018./19. na Zavodu za histologiju i embriologiju te 2019./20. – 2021./22. na Zavodu za neuroznanost. Redovito sam volontirala u projektu Tjedan mozga. U akademskoj godini 2019./20. sudjelovala sam u vođenju radionica „Pogled u sebe“. Za vrijeme studiranja pisala sam za studentski časopis Medicinar i portal Mi mladi. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignuti uspjeh u školskoj godini 2020./21. i Rektorovog priznanja za projekt Volontiraj na zaraznoj. Kao dio vodstva Studentske sekcije za infektologiju i Studentske sekcije Hipokart sudjelujem u aktivnostima navedenih sekcija. Za vrijeme COVID-19 pandemije volontirala sam u Kliničkoj bolnici Sveti Duh, u pozivnom centru „Andrija Štampar“, Klinici za infektivne bolesti dr. Fran Mihaljević. Sa željom za daljni napredak redovito odlazim na simpozije, radionice i ljetne škole medicinske tematike.