

## REVIEW ARTICLE

### Roles of Inflammation in Neurodegenerative Diseases

Kanathip Singsai<sup>1</sup>, Jintana Sattayasai<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Care, School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao, Phayao 56000, Thailand.

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002,, Thailand.

#### Abstract

Inflammation is a biological response to injury. Although inflammatory processes have many benefits and are related to tissue repairing processes, out of control of the inflammatory response might facilitate the production of neurotoxic factors and cause many chronic diseases including neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's diseases, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis. Actually, neurodegenerative diseases are induced by specific-disease mechanisms, with different sites of injury and specific pathophysiologic responses to inflammatory processes. Interestingly, these diseases have been involved with inflammatory processes. Triggering process with inducers, sensors, transducers, and effectors can induce the amplification of inflammatory responses leading to neurotoxicity and neuronal death. Therefore, inhibition of the inflammatory responses might reduce the progression of the diseases. Reviewing the role of anti-inflammatory agents in nervous system might be benefit for preventing or treating neurodegenerative diseases.

**Keywords:** Inflammation, neurodegenerative diseases, anti-inflammatory agents

## บทบาทของกระบวนการอักเสบในโรกระบบประสาทเสื่อม

คณาทิพย์ สิงห์สาย<sup>1</sup>, จินตนา สัตยาภัย<sup>2</sup>

<sup>1</sup> สาขาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา จังหวัดพะเยา ประเทศไทย

<sup>2</sup> ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ประเทศไทย

### บทคัดย่อ

กระบวนการอักเสบเป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อการบาดเจ็บ แม้ว่ากระบวนการอักเสบจะก่อให้เกิดประโยชน์ และสัมพันธ์กับกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ แต่หากการเกิดกระบวนการอักเสบไม่สามารถควบคุมได้ อาจส่งผลทำให้มีการผลิต **neurotoxic factors** ที่ก่อให้เกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ รวมทั้งโรกระบบประสาทเสื่อม (**neurodegenerative diseases**) อาทิเช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง และโรคปลอกประสาทอักเสบ เป็นต้น ซึ่งโรกระบบประสาทเสื่อมแต่ละชนิดเกิดจากกลไกที่มีลักษณะเฉพาะของแต่ละโรค โดยมีพยาธิสภาพและตำแหน่งในการเกิดโรคที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่ากระบวนการอักเสบมีความสัมพันธ์ในโรกระบบประสาทเสื่อมเหล่านี้ โดยพบว่าเมื่อมี **inducers** มากระตุ้น จะทำให้เกิดการทำงานของ **sensors, transducers** และ **effectors** ส่งผลให้มีการ **amplification** ของการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ ท้ายที่สุดจะทำให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาท (**neurotoxicity**) และเกิดการตายของเซลล์ประสาท (**neuronal death**) ได้ ซึ่งการยับยั้งการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบอาจสามารถชะลอการดำเนินของโรคได้ ดังนั้นการศึกษารูปแบบของสารต้านการอักเสบในระบบประสาทและสมองน่าจะมีประโยชน์ต่อการป้องกันหรือรักษาโรกระบบประสาทเสื่อมได้

**คำสำคัญ:** กระบวนการอักเสบ, โรกระบบประสาทเสื่อม, สารต้านการอักเสบ

## บทนำ

กระบวนการอักเสบ (Inflammation) สัมพันธ์กับการเกิดโรคระบบประสาทเสื่อม (neurodegenerative diseases) ซึ่งโรคดังกล่าวที่พบบ่อย ได้แก่ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease; AD), โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD), โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) และโรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis, MS) มีหลักฐานเชิงประจักษ์มากมายที่แสดงว่า สามารถพบ innate inflammatory response และ inflammatory components ในโรคทางระบบประสาท<sup>1</sup> นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่า การตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ (inflammatory responses) เกี่ยวข้องกับ microglia และ astrocytes ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการดำเนินไปของโรค (disease progression) ทางระบบประสาทและสมอง<sup>2</sup> ดังนั้น การยับยั้ง inflammatory response อาจนำไปสู่การชะลอการดำเนินไปของโรคได้ การศึกษาบทบาทของสารต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agents) ในระบบประสาทและสมองจึงน่าจะมีประโยชน์ต่อการป้องกันหรือรักษาโรคระบบประสาทเสื่อม

## กระบวนการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน

กระบวนการอักเสบเป็นกระบวนการหรือปฏิกิริยาการตอบสนองเมื่อมีตัวกระตุ้น (stimulus) ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพได้ โดยที่ตัวกระตุ้นอาจมาจากสิ่งแวดล้อม (environmental factors) และ/หรือภายในร่างกาย (endogenous factors) ตัวอย่างของตัวกระตุ้น ได้แก่ การติดเชื้อ (infection) และการบาดเจ็บ (injury) ของเนื้อเยื่อ เป็นต้น ในกระบวนการอักเสบนั้นพบว่าระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุล (homeostasis) ของร่างกาย โดยตัวกระตุ้นต่าง ๆ จะส่งสัญญาณอันตราย (danger signal) ต่อระบบภูมิคุ้มกันเพื่อให้เกิดการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบต่อไป<sup>3</sup>

แม้ว่ากระบวนการอักเสบจะก่อให้เกิดประโยชน์ (เช่น การ phagocytosis ต่อ debris หรือ apoptotic cells) และสัมพันธ์กับกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (tissue repair processes) แต่หากการเกิดกระบวนการอักเสบไม่สามารถควบคุมได้ อาจส่งผลทำให้มีการผลิต neurotoxic factors ซึ่งทำให้เกิดโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อกระบวนการอักเสบเกิดขึ้นที่สมอง อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคระบบประสาทเสื่อมได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหลายฉบับที่รายงานว่ากระบวนการอักเสบในระบบประสาท (neuroinflammation) สัมพันธ์กับบทบาทหน้าที่ของ glial cells ซึ่งเป็นเซลล์ค้ำจุนระบบประสาท<sup>2</sup>

Glial cells หรือ neuroglial cells เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างหลายลักษณะและมีขนาดที่แตกต่างกัน เซลล์เหล่านี้จะแทรกอยู่ในเนื้อเยื่อของระบบประสาทส่วนกลาง โดยทำหน้าที่สำคัญคือ ค้ำจุนระบบประสาท นำอาหารและออกซิเจนมาเลี้ยงเซลล์ประสาท กำจัดของเสียออกจากระบบประสาท และเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ blood brain barrier ที่ช่วยควบคุมการผ่านเข้าออกของสารหรือเชื้อโรคต่าง ๆ ระหว่างระบบไหลเวียนโลหิตและระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่ง glial cells ที่พบมากที่สุดในระบบประสาทส่วนกลาง คือ astrocytes เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่

ลักษณะคล้ายรูปดาว และมีแขนงมากมายติดกับหลอดเลือด ทำหน้าที่เป็นทางผ่านของอาหารเข้าสู่เซลล์และนำสารอาหารต่าง ๆ มาเลี้ยงเซลล์ประสาท นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ช่วยกำจัดระบบประสาทส่วนกลางอีกด้วย ส่วน *microglia* เป็น *glial cell* ที่มีขนาดเล็ก นิวเคลียสใหญ่ มีแขนงขนาดสั้น 2-3 แขนง ทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมในระบบประสาทส่วนกลางด้วยกระบวนการ *phagocytosis* ซึ่ง *microglia* จัดว่าเป็น *major resident immune cells* ในสมอง โดยในสภาวะปกติ *microglia* จะอยู่ในรูป ‘*deactivated phenotype*’ ซึ่งสัมพันธ์กับการสร้าง *anti-inflammatory factors* และ *neurotrophic factors* แต่จะเปลี่ยนเป็นรูป ‘*activated phenotype*’ เมื่อมีการรุกรานของ *pathogen* หรือมีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ ส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ<sup>4</sup>

องค์ประกอบของการเกิดกระบวนการอักเสบอาจแบ่งได้ 5 องค์ประกอบ ดังต่อไปนี้

**1. Inducers และ sensors** การตอบสนองของกระบวนการอักเสบ ถูกควบคุมด้วย *biological program* ซึ่งต้องอาศัยระบบภูมิคุ้มกันทั้งชนิด *innate* และ *adaptive immune systems* เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการต่อต้าน *microbial pathogens* เมื่อเซลล์เกิดการติดเชื้อและบาดเจ็บอาจมีผลรบกวนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อได้ โดยส่งผลให้มีการกระตุ้น *effectors* หรือ *gene* ที่ทำหน้าที่ *amplification* ซึ่งกระบวนการ *inflammatory response* ต่อการติดเชื้อโดยทั่วไปจะเริ่มต้นเมื่อ *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)* ซึ่งเป็น *stranger signals* ทำหน้าที่เสมือนเป็น *inducers* จับกับ *pattern recognition receptors (PRRs)* ซึ่งทำหน้าที่เสมือนเป็น *sensors* ดังตัวอย่างต่อไปนี้

*Toll-like receptors (TLRs)* จัดเป็น *PRRs* ชนิดหนึ่ง ที่สามารถ *recognize* รูปแบบของ *PAMPs* ได้ ยกตัวอย่างเช่น *TLR4* จะ *recognize* ต่อ *lipopolysaccharide (LPS)* จากแบคทีเรียแกรมลบ ในขณะที่ *TLR3* จะ *recognize* ต่อ *viral double-stranded RNA* เป็นต้น โดย *receptors* เหล่านี้จะอยู่บนเซลล์หลายชนิด แต่จะ *expressed* มากในเซลล์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับ *innate immune responses* ได้แก่ *macrophages* และ *microglia* นอกจากนี้ยังมีการรายงานถึงบทบาทของ *TLR2* และ *TLR4* ต่อการเกิดพยาธิสภาพของ *chronic inflammatory diseases* ต่าง ๆ และพบว่า *specific TLR4 polymorphisms* สัมพันธ์กับการเกิด *human age-related diseases* หลายโรค อาทิเช่น *atherosclerosis*, *type 2 diabetes* และ *rheumatoid arthritis*<sup>5</sup> ซึ่งนำไปสู่ข้อสงสัยที่ว่า *receptors* ที่มีผลต่อ *inflammatory programs* เหล่านี้อาจมีความสัมพันธ์กับโรคระบบประสาทเสื่อม

นอกจากนี้ *purinergic receptors* (ซึ่งเป็น *PRRs* ชนิดหนึ่ง) จะมีการ *expressed* บน *microglia* และ *astrocytes* เพื่อให้สามารถตอบสนองต่อ *ATP* ที่หลั่งออกมาจากเซลล์เมื่อมีภาวะ *cell death*, *traumatic injury* หรือ *ischemia* เกิดขึ้นในระบบประสาท โดย *microglia* และ *astrocytes* จะมีการแสดง *scavenger receptors* ขึ้นบนผิวเซลล์เพื่อทำหน้าที่ *uptake* สารจำพวก *cell signaling* ซึ่งได้แก่ *oxidized proteins*, *lipids* และ *apoptotic cells* เข้าสู่เซลล์<sup>1</sup>

**2. Transduction systems** การที่ *PAMPs* จับกับ *PRRs* จะนำไปสู่การกระตุ้น *signal transduction pathways* ที่ควบคุมกระบวนการ *transcription* และ *post-transcription* ยกตัวอย่างเช่น *TLRs* เข้าคู่ (couple) กับ *MyD88* และ *TRIF* *signal adaptor proteins* ซึ่ง

เป็น signaling adaptor systems จะส่งผลกระทบ downstream kinases (I $\kappa$ B kinases และ MAP kinase) ที่ทำหน้าที่ควบคุม signal-dependent transcription factors ต่าง ๆ เช่น NF- $\kappa$ B, AP-1 และ interferon regulator factor (IRF) families เป็นต้น ซึ่ง transcription factors เหล่านี้จะทำหน้าที่ร่วมกันในการควบคุมการแสดงออกของ gene หลายชนิด โดยจะควบคุม gene ไตนั้นขึ้นอยู่กับ target cell ที่ถูกกระตุ้น<sup>1</sup>

**3. Amplifiers และ effectors** เมื่อมีการตรวจพบ microbial pathogen ในชั้นเริ่มต้นจะมีการ amplified เพื่อเรียก additional cells ไปยังตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ และเพื่อให้เกิดการพัฒนาสู่กระบวนการ adaptive immunity ต้องอาศัยตัว amplifiers ซึ่งตัว amplifiers ที่สำคัญในกระบวนการอักเสบ ได้แก่ cytokines (เช่น TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) ทำหน้าที่เป็นสารสื่อกลางการอักเสบ และ chemokines (เช่น MCP-1) ทำหน้าที่เรียก additional immune cells มารวมตัวกัน นอกจากนั้น amplifiers เหล่านี้ยังมีผลต่อยีนที่ encode proteins ที่เกี่ยวข้องกับการต่อต้านการติดเชื้อ การสังเคราะห์โปรตีน การเคลื่อนที่ของเซลล์ และการนำเสนอแอนติเจน (antigen presentation) อีกด้วย ซึ่งกลไกของ cytokines ที่ทำหน้าที่เป็น amplifier ต่อกระบวนการอักเสบนั้น อธิบายได้ดังต่อไปนี้

**3.1 กลไกของ TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ )** เมื่อมีการหลั่ง TNF- $\alpha$  ออกมา จะมีการจับกับ receptors ที่แตกต่างกัน 2 ชนิด คือ type I (TNFR I หรือ p55) และ type II (TNFR II หรือ p75) โดยมีการศึกษาว่า TNFR I เป็น receptor ที่มีความสำคัญต่อ cytolytic activity ของ TNF- $\alpha$  ส่วน TNFR II จัดเป็นสารสื่อกลางต่อสัญญาณ proliferative regulatory signals<sup>6</sup>

เมื่อ TNF- $\alpha$  จับกับ TNFR I ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำ caspase 8 โดยผ่าน FADD (fas-associated death domain) ซึ่งจะนำไปสู่กระบวนการ apoptosis ได้ นอกจากนี้การจับกับ receptor นี้ ยังสามารถเหนี่ยวนำ transcription factors ได้แก่ NF- $\kappa$ B และ AP-1 (โดยผ่าน TRAF2/5 และ RIP1) เหนี่ยวนำ MAPKs (mitogen-activated protein kinases) และยังสามารถกระตุ้น intracellular Ca<sup>2+</sup> ให้เพิ่มมากขึ้น โดยผ่านทาง ceramide อีกด้วย<sup>6</sup>

กลไกที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาท คือ การรบกวนสมดุลของไอออน (ion homeostasis) โดยเมื่อ intracellular Ca<sup>2+</sup> เพิ่มมากขึ้น จะทำให้เกิดกระตุ้นเซลล์ประสาทที่มากเกินไป (excessive neuronal activation) ทำให้การทำงานของระบบ neurotransmitter systems เกิดความบกพร่อง ส่งผลทำให้มีการสร้าง neurotoxic mediators (เช่น nitric oxide (NO) และ reactive oxygen species (ROS)) และเกิดการเหนี่ยวนำ genes ที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิด apoptotic pathway ของ neuronal cell ได้ ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทได้ในที่สุด<sup>6</sup>

**3.2 กลไกของ IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ )** IL-1 $\beta$  สามารถจับกับ receptors ที่แตกต่างกัน 2 ชนิด คือ type I receptor (IL-1RI) และ type II receptor (IL-1RII) เมื่อ IL-1 $\beta$  จับกับ IL-1RI จะเกิดการรวมตัวกับ IL-1R accessory protein (IL-1RAcP) เป็น complex ที่มีคุณสมบัติเป็น high-affinity receptor complex เพื่อให้เกิด signal transduction โดยการรวมตัวเป็น complex นั้นจะอาศัย adaptor molecule คือ MyD88 ซึ่งจะส่งผลให้เหนี่ยวนำ

kinases ต่าง ๆ (IL-1R kinases; IRAK, transforming growth factor- $\beta$  activated kinase; TAK) ทำให้เกิดการกระตุ้น NF- $\kappa$ B, AP-1 และ MAPKs ต่อไป โดย type I receptor มีความสัมพันธ์กับ biological actions ของ IL-1 $\beta$  มากกว่า type II receptor ซึ่ง IL-1RII จะไม่มีการเหนี่ยวนำ signals ใด ๆ จึงเรียก receptor นี้ว่า ‘decoy receptor’<sup>6</sup>

นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า IL-1 $\beta$  ทำหน้าที่เป็น long-lasting activation ของ NMDA receptor functions ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า IL-1 $\beta$  มีผลต่อ glutamatergic excitation โดยผ่าน NMDA receptor component ซึ่งอาจสัมพันธ์กับ neuronal excitability หรือ excitotoxicity ด้วย<sup>6</sup>

**4. Cellular และ tissue context** การตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ โดยทั่วไปจะเกี่ยวข้องกับการทำงานที่สัมพันธ์กันระหว่างเซลล์ภูมิคุ้มกัน หลอดเลือด และ parenchymal cells ซึ่งในเนื้อเยื่อนั้น macrophage จะทำหน้าที่เสมือนยามรักษาการต่อภาวะติดเชื้อและภาวะบาดเจ็บ และมีหน้าที่รักษาสสมดุลของเนื้อเยื่อในสภาวะปกติ (normal tissue homeostasis)

Macrophage ที่อยู่ในสภาวะ ‘activated’ ได้แก่ M1 และ M2 โดยที่ M1 (หรือเรียกว่า classical activation) จะสัมพันธ์กับการตอบสนองของ proinflammatory ต่อ IFN- $\gamma$  ที่สร้างมาจาก Th1 T-lymphocytes หรือจากการส่งสัญญาณผ่าน TLRs ส่วน M2 (หรือเรียกว่า alternative activation) จะสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ cytokines เช่น IL-4 และ IL-13 ที่สร้างมาจาก Th2 T-lymphocytes หรือจากเซลล์อื่น ๆ ซึ่งการเปลี่ยนจาก M2 ไปเป็น M1 phenotype จะเกี่ยวข้องกับ inflammation-induced pathologies<sup>7</sup>

ส่วน macrophage ที่อยู่ในสภาวะ ‘deactivated’ จะสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ anti-inflammatory cytokines เช่น IL-10 ซึ่งมีการศึกษาพบว่า microglia จะแสดงตนเป็น deactivated phenotype ในสมองปกติ (healthy brain) และอาจมีบทบาทสำคัญในการรักษาสสมดุลของเนื้อเยื่อโดยผ่านการสื่อสารระหว่าง astrocytes และเซลล์ประสาท ซึ่งมีบทบาทคล้ายกับ alternatively activated macrophages ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ

ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) จัดว่าเป็น immunologically privileged site กล่าวคือ immune cell ไม่สามารถผ่านเข้ามาใน CNS ได้ หากไม่มีการอักเสบหรือบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ เมื่ออยู่ในสภาวะปกติ dendritic cells จะไม่มีการแสดงตัวเป็น antigen-presenting cells (APC)<sup>8</sup> แต่ในภาวะที่มี stranger signals มากกระตุ้น microglia จะทำหน้าที่เป็น major initial sensors ต่อสัญญาณอันตรายที่ถูก recognized ด้วย TLR4 ส่งผลทำให้เกิดการหลั่ง inflammatory mediators เช่น TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  ซึ่งมีผลต่อ astrocytes ให้เหนี่ยวนำการเกิดการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบทุติยภูมิ (secondary inflammatory responses) ขึ้น<sup>9</sup> ดังนั้น microglia จึงมีบทบาทสำคัญในการสร้างและควบคุมการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบในบริบทของโรคระบบประสาทเสื่อม

**5. Counter-regulation** Negative feedback mechanisms สามารถลดการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบจาก inducers และ amplifiers ได้ ซึ่งรวมไปถึงทำให้เกิดการเหนี่ยวนำโปรตีนที่ทำหน้าที่ยับยั้ง signal transduction pathways (เช่น SOCS proteins) และเหนี่ยวนำ transcriptional repressors หรือ transrepressors (เช่น ATF3, Nurr1) นอกจากนี้

ยังกระตุ้นให้มีการสร้าง soluble หรือ cell-surface mediators โดย anti-inflammatory activities (เช่น IL-10, TGF- $\beta$ , และ resolvins) อีกด้วย<sup>1,10</sup>

## โรคระบบประสาทเสื่อม

**1. โรคอัลไซเมอร์** Amyloid plaque เป็นพยาธิสภาพ (neuropathological hallmark) หนึ่งของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดยเกิดจากการสะสมของ  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) ซึ่ง A $\beta$  เกิดขึ้นจากการ metabolism ของ amyloid precursor protein (APP) โดยผ่านเอนไซม์  $\beta$ -secretase และ  $\gamma$ -secretase ซึ่งการรวมกลุ่มของ A $\beta$  จะกระตุ้น microglia (ที่เรียกว่า neurotoxic microglia) ให้ส่ง signaling ผ่าน Toll-like receptors (TLRs) และ receptor for advanced glycation end products (RAGE) ซึ่งการกระตุ้น receptors เหล่านี้จะเหนี่ยวนำ transcription factors ได้แก่ NF- $\kappa$ B และ AP-1 กระตุ้นให้เกิดการสร้าง ROS และทำให้เกิดการ expression ของ inflammatory mediators ต่าง ๆ เช่น cytokines (TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$ ) โดย inflammatory factors เหล่านี้จะมีผลโดยตรงต่อ cholinergic neurons และยังสามารถกระตุ้น astrocytes ซึ่งทำหน้าที่เป็น amplifier ต่อ proinflammatory signals เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิด neurotoxic effects อีกด้วย นอกจากนี้ กระบวนการ apoptosis และ necrosis ของเซลล์ประสาท ยังส่งผลทำให้มีการหลั่ง ATP มากระตุ้นให้เกิด neurotoxic microglia ผ่านทาง purinergic P2X7 receptor<sup>4</sup> แต่อย่างไรก็ตาม microglia (ที่เรียกว่า neuroprotective microglia) อาจมีบทบาทในการป้องกัน (protective roles) การเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้โดยทำหน้าที่กำจัด (clearance) A $\beta$  ผ่านกลไก ApoE-dependent และ ApoE-independent mechanisms<sup>1</sup>

จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่ากระบวนการอักเสบในระบบประสาทส่วนกลางมีส่วนทำให้เกิดความจำบกพร่องโดยผ่านการเกิด cytokine-mediated interactions ของเซลล์ประสาทและ glial cell<sup>11</sup> ซึ่ง cholinergic neurons ใน basal forebrain เป็นเซลล์ประสาทหลักที่เกี่ยวข้องหรือสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ และเป็นเป้าหมายสำคัญของ inflammation-induced toxicity ด้วย อย่างไรก็ตามยังมีเซลล์ประสาทอื่น ๆ ที่อาจถูกกระทบได้เช่นกัน เช่น glutamatergic neurons และ GABAergic neurons เป็นต้น<sup>12,13</sup>

**2. โรคพาร์กินสัน** พยาธิสภาพหลักของโรคพาร์กินสันคือการเสื่อมหรือถูกทำลายของ dopaminergic neurons ที่อยู่ในสมองส่วน substantia nigra และการเกิด intracellular inclusions จากการรวมตัวของ  $\alpha$ -synuclein protein ที่เรียกว่า Lewy bodies ซึ่งการสร้าง Lewy bodies ในระดับ intermediate-state oligomers จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้น microglia ผ่าน TLR-independent mechanisms เป็นผลทำให้เกิดการเหนี่ยวนำ NF- $\kappa$ B เกิดการสร้าง ROS และ proinflammatory mediators ขึ้น<sup>14</sup> ซึ่ง factors เหล่านี้จะมีผลโดยตรงต่อ dopaminergic neurons ในสมองส่วน substantia nigra นอกจากนั้น factors เหล่านี้ยังสามารถกระตุ้น microglia ให้เพิ่มการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ และ microglia ยังทำหน้าที่ร่วมกับ astrocytes ทำให้เกิด neurotoxicity ต่อ dopaminergic neurons อีกด้วย<sup>15</sup>

Bacterial lipopolysaccharide (LPS) เป็นอีกตัวหนึ่งที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคพาร์กินสันได้ โดย LPS ทำให้เกิดการ expression ของ TLR4 บน microglia และกระตุ้นการ

ตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบในสมองส่วน substantia nigra ส่งผลทำให้เกิดความเสียหายของ dopaminergic neurons ได้เช่นกัน<sup>1</sup>

**3. โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง** พยาธิสภาพของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงเกิดจากการเสื่อมหรือถูกทำลายของ motor neurons โดยการดำเนินไปของการเกิด neurodegeneration ในโรคนี้อาจเป็นผลมาจากการเสื่อมของ motor neuron และการ mutant ของ superoxide dismutase 1 (SOD1) protein ซึ่งการที่ SOD1 aggregates นั้นสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบจาก microglia โดยผ่าน TLR2 และ CD14 ได้ นอกจากนี้ microglia ยังสามารถกระตุ้น astrocyte โดยการสร้าง cytokines อีกด้วย โดยทั้ง activated microglia และ astrocytes จะเหนี่ยวนำ transcription factors NF- $\kappa$ B และ AP-1 ให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines และ apoptosis-triggering molecules (เช่น TNF- $\alpha$  และ FASL) ท้ายที่สุดจะทำให้เกิดการ injury ของ motor neurons แต่อย่างไรก็ตาม motor neurons ที่มีการ apoptosis หรือ necrosis จะมีการหลั่ง ATP เพื่อไปกระตุ้นให้เกิด activated microglia ได้เช่นกัน โดยผ่านการแสดงออกของ purinergic P2X7 receptor<sup>16,17</sup>

จากเหตุการณ์ข้างต้น จึงสรุปได้ว่า microglia กระตุ้นให้เกิดการตายของ motor neuron โดยผ่านกระบวนการอักเสบ ในทางกลับกันการตายของ motor neuron ก็สามารถกระตุ้น microglia ให้อยู่ในรูป active เพื่อหลั่ง cytokines ได้เช่นกัน

**4. โรคปลอกประสาทอักเสบ** เป็นโรคทางระบบ autoimmune ที่มีการทำลาย myelin sheath ที่อยู่บน axon ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่ง myelin sheath ทำหน้าที่ในการห่อหุ้มและปกป้องเซลล์ประสาท ถ้า myelin ถูกทำลาย จะทำให้เซลล์ประสาทเกิดความเสียหายและการส่งกระแสประสาทบกพร่อง ส่งผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ โดยพบว่าโรคนี้สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันและกระบวนการอักเสบ ซึ่งการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส หรือการได้รับตัวกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อม (environmental stimuli trigger) สามารถกระตุ้น microglia และ astrocytes ให้เกิดการเหนี่ยวนำ transcription factors NF- $\kappa$ B และ AP-1 ซึ่งนำไปสู่การหลั่ง proinflammatory cytokines เป็นลำดับต่อมา<sup>18,19</sup>

Naïve T cells จะทำหน้าที่จดจำ myelin-derived antigen presented ใน MHC molecules เมื่อมี IL-6 และ TGF- $\beta$  เกิดขึ้น จะกระตุ้นให้ naïve T cell มีการ differentiate ไปเป็น Th17 cells และเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t) ซึ่งเมื่อ activated microglia และ astrocytes หลั่ง IL-23 และ osteopontin ออกมา จะเหนี่ยวนำให้ Th17 cells หลั่ง IL-17 และ TNF- $\alpha$  ส่งผลให้เกิดการทำลาย myelin sheath ยิ่งไปกว่านั้น activated microglia และ astrocytes ยังเป็นแหล่งของ ROS และ NO ซึ่งสามารถทำลาย myelin sheath และ neurons ได้เช่นกัน ดังนั้นการควบคุม T cells จะสามารถยับยั้งการทำงานของ Th17 cells ส่งผลให้ลดการทำลาย myelin sheath และ neurons ได้<sup>20</sup>

## กระบวนการอักเสบในระบบประสาท

จากการทบทวนความรู้เกี่ยวกับกระบวนการอักเสบข้างต้น สามารถสรุปได้ว่า โรคระบบประสาทเสื่อมอาจถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นได้จากการตอบสนองของกระบวนการอักเสบ โดยมีกลไกเฉพาะในแต่ละโรค ซึ่งผ่าน pathway ที่แตกต่างกันในการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (อาทิเช่น A $\beta$ ,  $\alpha$ -synuclein, mutant SOD1 และ myelin peptide mimetic) และตำแหน่งในการเกิดโรคนั้นเป็นลักษณะเฉพาะของแต่ละโรค สิ่งที่น่าสนใจคือ เมื่อมี inducers มากกระตุ้น จะทำให้เกิดการทำงานของ sensors, transducers และ effectors ส่งผลให้มีการ amplification ของการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ เกิดการทำลายประสาท (neurotoxicity) รวมไปถึงการตายของเส้นประสาท (neuronal death) ได้เช่นกัน นอกจากนี้การกระตุ้น innate immune cells เช่น microglia และ astrocytes ในระบบประสาทส่วนกลาง จัดว่าเป็นองค์ประกอบหนึ่งของกระบวนการอักเสบในระบบประสาท โดย TLRs และ PRRs อื่น ๆ ที่ expressed อยู่บน microglia จะแสดงบทบาทในการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบในขั้นเริ่มต้น (initiating inflammatory responses) ที่จะถูก amplified ด้วย astrocytes ต่อไปในทำนองเดียวกัน การส่งสัญญาณเป็นลำดับ (signal transduction pathways downstream) ของ receptors เหล่านี้ จะควบคุมการทำงานของ transcription factors NF- $\kappa$ B และ AP-1 ซึ่งทำหน้าที่ในการสร้าง amplifiers และ effector molecules ได้แก่ cytokines (เช่น TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  และ IL-6), ROS และ NO เป็นต้น ซึ่งหลาย factors ที่กล่าวมาข้างต้นจัดว่าเป็น general neurotoxic factors ที่นำไปสู่การเกิดโรคระบบประสาทเสื่อมได้

การตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบนาน ๆ (sustained inflammatory responses) ส่งผลให้เกิด neurodegeneration ได้ นอกจากนี้กระบวนการอักเสบยังมีอิทธิพลในการสร้าง disease-specific inducers โดยตัวมันเอง เช่น กระบวนการอักเสบมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง A $\beta$  เป็นต้น<sup>1</sup>

ในปัจจุบันจึงมีผู้สนใจที่จะศึกษาถึงผลของการกระตุ้น innate immune cells ที่มีต่อระบบประสาทแต่ละชนิด กล่าวคือ มี cytokines ที่เหมือนกันในการมีบทบาททำให้เกิดโรคระบบประสาทเสื่อมแต่ยังมีรูปแบบของการเกิด neuronal loss ที่แตกต่างกัน การหาความแตกต่างของความไวของเซลล์ประสาทแต่ละชนิดต่อการเกิด neurotoxic factors จึงนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่ง

## สารต้านการอักเสบในโรคระบบประสาทเสื่อม

**1. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)** ยากลุ่ม NSAIDs เป็นยาที่ใช้รักษาโรคที่เกิดจากการอักเสบ ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ต้นเหตุของการเกิดกระบวนการอักเสบ โดยเป้าหมายของยา NSAIDs คือ เอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในขั้นแรกที่ใช้ในการเปลี่ยน arachidonic acid เป็น prostanoids โดยเอนไซม์ COX ที่ถือว่ามีมีความสำคัญ มีอยู่ 2 isoforms คือ COX-1 ซึ่งจะมีการ expression ในเนื้อเยื่อหลายชนิด และควบคุม homeostatic ของการสร้าง prostanoid ส่วน COX-2 เป็น isoform ที่เกี่ยวข้องกับการ

อีกเสบ อาจเรียกได้ว่าเป็น inducible isoform เพราะจะมีการ expression ออกมาอย่างรวดเร็ว เพื่อตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ ได้แก่ growth factors, cytokines และ hormones เป็นต้น<sup>21</sup>

**1.1 COX-2 ในระบบประสาทส่วนกลาง** มีความซับซ้อนและยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างแน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า ภายใต้สภาวะปกติ COX-2 มีการ expression ในระบบประสาทส่วนกลางและถูกควบคุมด้วย synaptic activity<sup>22</sup>

มีการศึกษาที่พบว่า ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ มีการ expression ของ COX-2 ในระบบประสาท (neuronal expression) เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังมีบางการศึกษาที่แสดงให้เห็น COX-2 expression ลดลง ดังนั้นจากการรวบรวมข้อมูลในหลายการศึกษาจึงอาจสรุปได้ว่า ในภาวะปกติ สมองมีการ expression ของ COX-2 อยู่ระดับหนึ่ง ส่วนในสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์นั้น จะมีระดับ COX-2 ที่เพิ่มมากขึ้นในระยะเริ่มแรกของโรค (early process of disease) แต่จะมีระดับลดลงเมื่อถึงระยะท้ายของโรค (late in the disease) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า COX-2 มีการ expression ใน astrocyte และ vascular element ในสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์อีกด้วย<sup>22,23</sup>

**1.2 กลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ ของ NSAIDs** นอกจาก NSAIDs จะยับยั้งที่เอนไซม์ COX แล้ว ยังพบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ อีกอย่างน้อย 2 กลไก ได้แก่ การกระตุ้นที่ peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- $\gamma$ ) และการยับยั้ง nuclear factor (NF)- $\kappa$ B pathway<sup>23</sup> ซึ่งจะอธิบายดังต่อไปนี้

PPAR- $\gamma$  จัดเป็น nuclear receptor superfamily กล่าวคือ เมื่อมี ligand มาจับกับ PPAR- $\gamma$  จะทำให้เกิดการเหนี่ยวนำ transcription factors ใน nucleus ได้ มีรายงานว่า การกระตุ้นที่ PPAR- $\gamma$  จะเหนี่ยวนำให้การ transcription ของ BACE1 ( $\beta$ -secretase 1) ลดลงทำให้การ expression และ activity ของ BACE1 ลดลงด้วยเช่นกัน<sup>24</sup> ส่งผลให้การสร้าง A $\beta$  ลดลง (เนื่องจาก BACE1 เป็นเอนไซม์ที่ตัด APP ได้เป็น A $\beta$ ) ซึ่ง NSAIDs บางตัวเป็น ligand ของ PPAR- $\gamma$  และอาจมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางโดยผ่านกลไกเหล่านี้ คือ PPAR- $\gamma$  agonist (รวมถึง NSAIDs) ลดการ transcription ของ iNOS ใน glial cell และลด inflammatory mediators หรือ neurotoxic signals ที่สร้างขึ้นจาก monocyte หรือ microglial cells ด้วย<sup>25</sup>

NF- $\kappa$ B signaling cascade เป็น major pathway สำหรับ gene expression ของ inflammatory mediators การกระตุ้น pathway นี้ จะขึ้นอยู่กับการ phosphorylation ที่แยก inhibitory subunit (I $\kappa$ B) ออกจาก NF- $\kappa$ B ซึ่งกลไกของ NSAIDs ในการยับยั้ง NF- $\kappa$ B คือ ยับยั้งการทำงานของ  $\beta$ -subunit ใน I $\kappa$ B kinase (IKK2) ที่ทำหน้าที่ในการแยก I $\kappa$ B ออกจาก NF- $\kappa$ B ดังนั้นการยับยั้ง IKK2 จึงส่งผลทำให้ NF- $\kappa$ B ไม่สามารถทำงานได้<sup>24</sup>

**1.3 Tarenflurbil (R-flurbiprofen) หรือ Flurizan** เป็น pure R-enantiomer ของ racemic NSAID flurbiprofen ซึ่งยานี้ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX enzymes (ทั้ง COX-1 และ COX-2) แต่มีรายงานว่าสามารถลด A $\beta$  ได้<sup>26</sup> จึงจัดเป็นยาในกลุ่ม anti-amyloid therapies โดยออกฤทธิ์เป็น selective A $\beta$ 42 lowering agents ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์โดยการควบคุมการทำงานของเอนไซม์  $\gamma$ -secretase โดยที่  $\gamma$ -secretase เป็นเอนไซม์หนึ่งที่ทำหน้าที่ตัด APP ได้เป็น

Aβ<sup>27</sup> ซึ่ง Aβ<sub>42</sub> เป็น β-amyloid ที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ tarenflurbil ยังสามารถควบคุมการทำงานของ γ-secretase ให้ตัด APP ในตำแหน่งที่ทำให้เกิด Aβ<sub>42</sub> ที่ลดลง ทำให้ลดการเกิด amyloid plaque ที่เป็นพิษ ซึ่งการออกฤทธิ์นี้จะแตกต่างกับยา กลุ่ม γ-secretase inhibitors (LY450139) เนื่องจาก tarenflurbil จะเฉพาะเจาะจงต่อการลด Aβ<sub>42</sub> เท่านั้น โดยไม่มีผลรบกวนการทำงานของ γ-secretase substrates อื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาทางคลินิก phase III พบว่า tarenflurbil ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาหลอก เนื่องจากยาผ่านเข้าสู่สมองได้น้อย (poor brain penetration)<sup>28</sup> ซึ่งในปัจจุบันกำลังมีการพัฒนาอนุพันธ์ของยาตัวนี้ เพื่อให้มีการผ่านเข้าสู่สมองได้มากขึ้น<sup>29</sup>

**2. Estrogen** การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า estrogen replacement therapy (ERT) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่ม cognitive performance ช่วยป้องกันการบกพร่องด้านสติปัญญา (cognitive decline) และลดอุบัติการณ์การเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบผลของ estrogen ที่มีต่อความยืดหยุ่นของเดนไดรต์ (dendritic plasticity) กระบวนการสร้างเส้นประสาท (neurogenesis) และการเรียนรู้ (learning) อีกด้วย<sup>30</sup>

**3. Antioxidants** มีหลักฐานอย่างแน่ชัดว่า inflammatory reaction สามารถกระตุ้น oxidative damage ในการเกิดพยาธิสภาพของกระบวนการ neuronal degeneration ได้ และ inflammatory response ยังถูกควบคุมโดย oxidative stress อีกด้วย ดังนั้น antioxidants อาจจะสามารถช่วยชะลอการเกิด neurodegeneration จากภาวะ oxidative stress ได้ ยกตัวอย่างเช่น vitamin E สามารถลด microglia activation ในระบบประสาทและยังช่วยลดระดับ PGE<sub>2</sub> และ COX activity<sup>31</sup> โดยมีหลายการศึกษา พบว่า สารต่าง ๆ ที่มีคุณสมบัติเป็น antioxidants ส่งผลดีต่อการป้องกันโรคระบบประสาทเสื่อม<sup>32-34</sup>

**4. Natural products** จากความสัมพันธ์ระหว่าง inflammation และการเกิด neurodegeneration ที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าสารที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบอาจมีประโยชน์ในการนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคระบบประสาทเสื่อมได้ ซึ่งสารจากธรรมชาติหลายชนิดมีรายงานว่า มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ยกตัวอย่างเช่น

**4.1 เป้งก้วย (*Ginkgo biloba*)** มีการศึกษา พบว่า เป้งก้วยสามารถลดการ activation ของ macrophage ได้ และยังสามารถลดสารสื่อกลางการอักเสบ ได้แก่ iNOS, COX-2 และ TNF-α<sup>35</sup> นอกจากนี้ยังมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) พบว่า เป้งก้วยมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย mild cognitive impairment และผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม (dementia) อีกด้วย<sup>36,37</sup>

**4.2 ชา (*Camellia sinensis*)** มีรายงานว่า ชาที่มีคุณสมบัติเป็น neuroprotective ในภาวะ ischemic-induced neurodegeneration โดยผ่านกลไกที่ชา มีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและเป็นสารต้านการอักเสบ<sup>32</sup>

**4.3 มังคุด (*Garcinia mangostana*)** มีรายงานว่าสารสำคัญในมังคุดสามารถลดสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบได้ เช่น iNOS และ COX-2 โดยผ่านการยับยั้ง NF-κB expression นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า สารสกัดมังคุดสามารถลดการเกิด ROS ใน SK-N-SH cells และลดภาวะความจำบกพร่องในการเหนี่ยวนำด้วย scopolamine ในหนูได้อีกด้วย<sup>33,38</sup>

**4.4 ข่อย (*Streblus asper*)** เป็นพืชชนิดหนึ่งที่มีรายงานว่ามียฤทธิ์ด้านการอักเสบและมีการศึกษาว่ามีประโยชน์ต่อโรคทางระบบประสาทเสื่อมในสัตว์ทดลอง โดยพบว่า สารสกัดจากใบข่อย สามารถควบคุมการ expression ของ COX-2 และ iNOS mRNA ใน macrophage cells<sup>39</sup> นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าสารสกัดใบข่อยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของสมองที่เกี่ยวข้องกับความจำได้<sup>40</sup> และสามารถลดอาการ motor dysfunctions ในหนูพันธุ์ C57BL/6 ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการคล้ายโรคพาร์กินสันได้อีกด้วย<sup>34</sup>

## สรุป

โรกระบบประสาทเสื่อมแต่ละโรค มีลักษณะและการดำเนินไปของโรคที่แตกต่างกัน มีหลักฐานที่แน่ชัดว่าพบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบที่เหมือนกัน โดยพบว่า microglia และ astrocytes มีบทบาทต่อการกระตุ้นกระบวนการอักเสบในโรกระบบประสาทเสื่อมหลายโรค ซึ่งสนับสนุนแนวคิดที่ว่า glial-induced inflammation ทำหน้าที่เป็น amplifier ต่อพยาธิสภาพของการเกิดโรค แม้ว่าการยับยั้งกระบวนการอักเสบในโรกระบบประสาทจะไม่มีผลต่อสาเหตุของการเกิดโรค แต่อาจสามารถลดการสร้าง factors ที่ก่อให้เกิด neurotoxicity ได้ ในปัจจุบันยังไม่มีหรือนำยาหรือสารที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบมาใช้ทางคลินิกเพื่อรักษาโรกระบบประสาทเสื่อม แต่อย่างไรก็ตาม จากกลไกของกระบวนการอักเสบที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคนั้น อาจนำไปสู่การค้นหายาหรือสารจากธรรมชาติเพื่อใช้ในการป้องกันหรือชะลอการดำเนินไปของโรกระบบประสาทเสื่อมต่อไปในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell. 2010;140(6):918-34.
2. Mrak RE, Griffin W. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. Neurobiol Aging. 2005;26:349-54.
3. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin Microbiol Rev. 2009;22(2):240-73.
4. Skaper SD. The brain as a target for inflammatory processes and neuroprotective strategies. Ann N Y Acad Sci. 2007;1122:23-34.
5. Balistreri CR, Colonna-Romano G, Lio D, Candore G, Caruso C. TLR4 polymorphisms and ageing: implications for the pathophysiology of age-related diseases. J Clin Immunol. 2009;29:406-15.
6. Viviani B, Bartesaghi S, Corsini E, Galli CL, Marinovich M. Cytokines role in neurodegenerative events. Toxicol Lett. 2004;149:85-9.
7. Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, Morga E, Heuschling P. Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta. J Neuroimmunol. 2009;210(1-2):3-12.

8. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;147:232-40.
9. Saijo K, Winner B, Carson CT, Collier JG, Boyer L, Rosenfeld MG, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation induced death. *Cell*. 2009;137:47-59.
10. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.
11. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition-The case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *JAGS*. 2002;50:2041-56.
12. Yamin G. NMDA receptor-dependent signaling pathways that underlie amyloid beta-protein disruption of LTP in the hippocampus. *J Neurosci Res*. 2009;87:1729-36.
13. Rissman RA, De Blas AL, Armstrong DM. GABA(A) receptors in aging and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2007;103:1285-92.
14. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J*. 2005;19:533-42.
15. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol*. 2009;8:382-97.
16. McGeer PL, McGeer EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2002;26:459-70.
17. Yiangou Y, Facer P, Durrenberger P, Chessell IP, Naylor A, Bountra C, et al. COX-2, CB2 and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC Neurol*. 2006;6:12.
18. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*. 2001;7:115-21.
19. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747.
20. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:393-407.
21. Perez J, Ruiz J. A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *Sci World J*. 2012;2012:756357.
22. Mestre L, Correa F, Docagne F, Clemente D, Guaza C. The synthetic cannabinoid WIN 55, 212-2 increases COX-2 expression and PGE2 release in murine brain-derived endothelial cells following Theiler's virus infection. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(7):869-80.
23. Moore AH, O'Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54:1627-56.

24. Lleo A, Galea E, Sastre M. Review: Molecular targets of non-steroidal anti-inflammatory drugs in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:1403-18.
25. Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol.* 2007;184:69-91.
26. Sano M. Tarenflurbil: Mechanisms and myths. *Arch Neurol.* 2010;67(6):750-2.
27. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:101-12.
28. Muntimadugu E, Dhommatti R, Jain A, Challa VG, Shaheen M, Khan W. Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharm Sci.* 2016;92:224-34.
29. Zheng D, Shuai X, Li Y, Zhou P, Gong T, Sun X, et al. Novel flurbiprofen derivatives with improved brain delivery: synthesis, *in vitro* and *in vivo* evaluations. *Drug Deliv.* 2016;23(7):2183-92.
30. Brinton RD. Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(4):212-22.
31. Li Y, Liu L, Barger SW, Mrak RE, Griffin WST. Vitamin E Suppression of Microglial Activation Is Neuroprotective. *J Neurosci Res.* 2001;66(2):163-70.
32. Sutherland BA, Rahman RM, Appleton I. Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus on ischemia-induced neurodegeneration. *J Nutr Biochem.* 2006;17(5):291-306.
33. Sattayasai J, Chaonapan P, Arkaravichie T, Soi-ampornkul R, Junnu S, Charoensilp P, et al. Protective effects of mangosteen extract on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cytotoxicity in SK-N-SH cells and scopolamine-induced memory impairment in mice. *PLoS One.* 2013;8:e85053.
34. Singsai K, Akaravichien T, Kukongviriyapan V, Sattayasai J. Protective effects of *Streblus asper* leaf extract on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced ROS in SK-N-SH Cells and MPTP-induced Parkinson's disease-like symptoms in C57BL/6 mouse. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:970354.
35. Kotakadi VS, Jin Y, Hofseth AB, Ying L, Cui X, Volate S, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 has anti-inflammatory properties and ameliorates colitis in mice by driving effector T cell apoptosis. *Carcinogenesis.* 2008; 29(9):1799-1806.
36. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, Zhou QH, Wang HL, Zheng GQ, et al. An overview of systematic reviews of *Ginkgo biloba* extracts for mild cognitive impairment and dementia. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:276.
37. Yuan Q, Wang CW, Shi J, Lin ZX. Effects of *Ginkgo biloba* on dementia: An overview of systematic reviews. *J Ethnopharmacol.* 2017;195:1-9.

38. Fu Y, Zhou H, Wang M, Cen J, Wei Q. Immune regulation and anti-inflammatory effects of isogarcinol extracted from *Garcinia mangostana* L. against collagen-induced arthritis. J Agric Food Chem. 2014;62(18):4127-34.
39. Sripanidkulchai B, Junlatat J, Wara-aswapati N, Hormdee D. Anti-inflammatory effect of *Streblus asper* leaf extract in rats and its modulation on inflammation-associated genes expression in RAW264.7 macrophage cells. J Ethnopharmacol. 2009;124:566-70.
40. Wannasin R, Sattayasai J, Puapairoj P, Arkaravichien T. Effects of *Streblus asper* leaves aqueous extract on learning and memory in male rats. Proceedings of the 4<sup>th</sup> Sino-Thai International Conference 2010; July 11-13; Khon Kaen, Thailand. 2010. p. 192-6.