

# Müller 胶质细胞在视网膜神经损伤中的作用研究进展

刘莎, 蒋沁

引用: 刘莎, 蒋沁. Müller 胶质细胞在视网膜神经损伤中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(9):1485-1489

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 刘莎, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 蒋沁, 男, 毕业于南京医科大学, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 院长, 研究方向: 白内障、眼底病. [jqin710@vip.sina.com](mailto:jqin710@vip.sina.com)

收稿日期: 2021-12-20 修回日期: 2022-07-29

## 摘要

Müller 胶质细胞 (Müller glial cells, MGCs) 是视网膜中的主要神经胶质细胞, 呈放射状横跨整个视网膜。MGCs 与视网膜神经元紧密接触, 相互作用, 参与维持视网膜内稳态。在视网膜神经损伤后, MGCs 启动多种调控途径应答视网膜内环境改变和损伤, 产生视网膜神经保护作用, 如: 调节神经递质释放, 释放神经保护因子及抗氧化因子, 重编程进行内源性修复。但在视网膜持续损伤状态下, MGCs 增生也能加重神经元功能障碍和丢失。因此, 正确认识 MGCs 对病理刺激的反应及其产生的保护和损害作用, 对于研究视网膜神经损伤性疾病的机制及指导疾病治疗具有重要意义。本文围绕 MGCs 在视网膜神经损伤及修复过程中的作用展开综述, 旨在为视网膜神经保护提供新的策略。

关键词: Müller 胶质细胞; 视网膜神经损伤; 神经保护

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.13

## Research progress on the role of Müller glial cells in retinal nerve injury

Sha Liu, Qin Jiang

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qin Jiang. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. [jqin710@vip.sina.com](mailto:jqin710@vip.sina.com)

Received: 2021-12-20 Accepted: 2022-07-29

## Abstract

• Müller glial cells (MGCs) are the major type of glial cells in the retina which radiating across the entire retina. MGCs make a close contact with retinal neurons, interact,

and contribute to retinal homeostasis. After retinal nerve injury, MGCs respond to retinal injury in a variety of regulatory ways to protect the inner retinal environment changes and damage, producing retinal neuroprotective effects, such as regulating neurotransmitters release, releasing neuroprotective factors and antioxidant factors and reprogramming for endogenous repair. However, persistent pathological stimulation in retina can also exacerbate MGCs' proliferation which participate in neuronal dysfunction or loss. Therefore, a proper understanding of the response of MGCs to pathological stimuli and their protective and damaging effects will have a great impact on revealing mechanisms of retinal nerve damage disease and guiding the treatment of the disease. This article reviews the role of MGCs in retinal nerve injury and repair and provides new strategies for retinal neuroprotection.

• KEYWORDS: Müller glial cells; retinal nerve injury; neuroprotection

Citation: Liu S, Jiang Q. Research progress on the role of Müller glial cells in retinal nerve injury. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1485-1489

## 0 引言

视网膜是由放射状 Müller 胶质细胞 (Müller glial cells, MGCs) 支持的复杂神经网络形成的神经感觉器官。视网膜神经损伤是多种眼科疾病发展的终末阶段, 往往导致严重且不可逆的视力丧失。MGCs 是视网膜中的主要胶质细胞, 虽然它们不直接传递视觉信息, 但在维持视网膜组织的内稳态和发育过程中起着重要作用。在视网膜受到损伤时, MGCs 可作出一系列反应来应对损伤, 如对视网膜神经元发挥关键的代谢和支持功能, 促进神经细胞的修复和存活; 向视网膜微环境释放和循环神经递质来调节神经元的兴奋性; 通过重编程再生视网膜进行内源性修复等。但过度反应不仅不能起到保护作用, 反而加重了疾病进展, 因此正确理解 MGCs 对损伤的反应十分重要。本文针对视网膜神经损伤后 MGCs 对损伤的影响进行综述。

## 1 MGCs 的生理特性

MGCs 是视网膜的特异性大胶质细胞, 通过多种细胞内机制参与视网膜发育及动态平衡。由于在其他神经组织中没有同源细胞, 因此视网膜结构和功能的维持依赖于 MGCs<sup>[1]</sup>。MGCs 横跨整个视网膜, 介于血管和神经元之间, 负责周围神经元的功能和代谢支持。MGCs 向上向内

界膜扩展胶质突起形成终足,包裹于视网膜神经节细胞树突及轴突周围,向下扩展至外界膜形成微绒毛,与感光细胞内节直接接触<sup>[2]</sup>。这种特殊的解剖结构使MGCs在整个视网膜中执行不同的功能—其中最主要的功能是MGCs与神经元的代谢偶联。此外,MGCs还具有释放神经营养因子和其他胶质递质,调节细胞外空间,维持血液-视网膜内部屏障,神经递质循环,维持视网膜结构完整性和引导光到感光器的重要作用<sup>[3]</sup>。MGCs对视网膜稳态的重要性,也反映了其损伤导致视网膜疾病的脆弱性。选择性破坏MGCs内的关键基因可导致视网膜发育不良、光感受器变性、视网膜电图反应减弱<sup>[4]</sup>。

## 2 MGCs在视网膜神经损伤中的保护作用

胶质增生是大胶质细胞对病原性刺激的反应,是多种视网膜疾病的特征。反应性胶质增生是指胶质细胞在损伤区域经历的形态和生化变化,表现为胶质细胞肥大,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、巢蛋白(nestin)和中间丝波形蛋白(Vimentin)表达增强<sup>[1]</sup>。大量增殖的MGCs通过调控代谢、调节离子和水平衡、释放神经营养因子,增加抗氧化功能等来提供视网膜的神经保护作用。

### 2.1 MGCs参与神经递质循环

MGCs在神经胶质-神经元相互作用的神经递质循环中起着重要作用。神经递质是处理视觉信息、维持房水内环境平衡和眼内血流的关键介质。L-谷氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是视网膜中视觉信号突触传递的主要兴奋性和抑制性神经递质<sup>[5]</sup>。L-谷氨酸参与了从光感受器到神经节细胞的视觉信号传递过程。谷氨酸由光感受器的突触末端合成并释放,作用于水平细胞和双极细胞上的突触后受体。在这个过程中,MGCs吸收从突触间隙扩散的谷氨酸,以阻止递质的横向扩散,来确保视觉分辨率<sup>[6]</sup>。谷氨酰胺合成酶(GS)是谷氨酸循环过程中的关键代谢酶,并且MGCs是视网膜中唯一含有GS的细胞<sup>[7]</sup>。L-谷氨酸/L-天冬氨酸转运体(GLAST)是参与谷氨酸摄取的重要转运蛋白,主要定位于MGCs中<sup>[6]</sup>。在缺血缺氧、高眼压、水肿、损伤等病理条件下,谷氨酸平衡被破坏,细胞外环境中谷氨酸蓄积增加,过量的谷氨酸产生神经毒性,导致神经元过度兴奋而变性死亡。MGCs反应性增生,GLAST表达进一步增加,将细胞外积聚的谷氨酸转运至MGCs内,维持了兴奋性突触的正常功能并防止了神经毒性作用。此外MGCs表达的GS将谷氨酸转化为谷氨酰胺<sup>[8]</sup>。合成的谷氨酰胺从MGCs内释放并作用于神经元,作为神经元代谢底物参与神经元能量活动<sup>[2]</sup>。实验性青光眼导致GLAST失活,引起MGCs内谷氨酸减少,视网膜神经节细胞显著摄取谷氨酸产生视网膜的兴奋性毒性<sup>[9]</sup>。由此可见,MGCs调节视网膜内谷氨酸转运与代谢,防止谷氨酸诱导的兴奋性毒性,是一项重要的神经保护功能。

除了兴奋性调节,MGCs还可以维持视网膜细胞外 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的水平。哺乳动物中,GABA主要由MGCs膜上的GABA转运体(GATs)介导摄取。GAT亚型在MGCs中的表达与种属相关,哺乳动物MGCs中主要表达GAT-1与GAT-3。生理条件下,GABA进入MGCs内

后,由GABA转氨酶代谢为琥珀酸半醛。由于GABA转氨酶的高反应效率,MGCs内GABA水平较低。在高糖、缺血等情况下,GABA转氨酶活性抑制,GABA在MGCs中迅速累积,抑制神经信号传递<sup>[6]</sup>。

### 2.2 MGCs的能量代谢作用

视网膜是体内代谢最活跃的组织之一,通过有氧糖酵解分解近80%的葡萄糖,产生感光细胞所需的能量<sup>[10]</sup>。视网膜中糖原和葡萄糖的吸收与代谢主要发生在MGCs内。循环中的葡萄糖被输送到MGCs后,一方面可以被糖原磷酸化酶降解,以糖原的形式储存于细胞内。另一方面,在代谢应激期间,可被MGCs胞质中的乳酸脱氢酶糖酵解转化为乳酸<sup>[2]</sup>。乳酸可降低谷氨酸诱导的神经毒性发挥神经保护作用。最近研究发现,乳酸还能够作为葡萄糖的替代物来维持MGCs的存活及功能以提供神经保护<sup>[11]</sup>。此外,细胞中的三磷酸腺苷(ATP)主要通过糖酵解途径获得,且在此过程中耗氧量极低。因此,MGCs较神经元有更强的抵抗力,可以耐受持续的缺氧和低血糖,从而节省氧气并为神经元提供能量<sup>[2]</sup>。在胶质增生过程中,MGCs还可以上调降解ATP的胞外酶,这些酶提高了神经保护剂核苷腺苷的细胞外可利用性,减少了ATP的渗透释放,保护视网膜神经节细胞免受凋亡<sup>[12]</sup>。

### 2.3 MGCs细胞参与离子平衡和水稳态

MGCs的质膜上包含离子通道和跨膜水转运体,它们调节水、钾和钠的流入和流出,以维持细胞外空间的动态平衡。内向整流钾通道4.1(Kir4.1)是视网膜中主要分布于MGCs的离子通道,其选择性的表达于MGCs的末端足部,介导K<sup>+</sup>的虹吸效应来维持K<sup>+</sup>的稳定<sup>[13]</sup>。水通道蛋白4(AQP4)是中枢神经系统中主要的质膜水通道,高表达于光感受器和双极细胞之间突触周围的MGCs<sup>[14]</sup>。生理状态下,Kir4.1的极化分布使钾离子从神经视网膜外流,水与钾在渗透压的驱动下共同通过AQP4转运,保持细胞内外渗透压平衡,防止神经元肿胀<sup>[15]</sup>。Kir4.1的表达减少破坏了胶质细胞的缓冲能力,导致离子稳态失衡,参与了多种视网膜损伤的病理过程<sup>[16]</sup>。在糖尿病视网膜病变中,促炎因子TNF- $\alpha$ 的上调破坏了MGCs的肌动蛋白细胞骨架,Kir4.1表达显著减少,MGCs肿胀<sup>[17]</sup>。Netti等<sup>[18]</sup>研究发现,AQP4抗体AQP4-IgG与AQP4结合后,诱导MGCs部分内化,下调了MGCs质膜上AQP4的表达,降低了MGCs的水通透性。此外,Kir4.1介导的静息电位还能够产生一种向内的化学驱动力,促使GLAST将谷氨酸转移至MGCs内,防止神经元兴奋性毒性<sup>[16]</sup>。高糖、氧化应激等损伤下调Kir4.1表达,削弱了谷氨酸转运体的驱动力,抑制了GLAST介导的谷氨酸转运,导致细胞外谷氨酸积累<sup>[19-20]</sup>。综上所述,MGCs内Kir4.1与AQP4两条通道是相互影响的,他们还能参与调节神经递质,对视网膜损伤后的神经保护至关重要。

### 2.4 神经保护因子的释放

神经营养因子是一类神经元特异性的蛋白质家族,包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3(NT-3)和神经营养因子-4(NT-4),它们不仅促进神经元的发育,在视

网膜损伤后神经元凋亡中也具有重要的调节作用<sup>[21]</sup>。神经营养因子的缺失是导致神经退行性疾病中视网膜神经节细胞(RGCs)死亡的原因之一,通过上调其内源性水平或外源性输入,可以作为神经保护的干预措施<sup>[22]</sup>。神经营养活性作用的发挥是通过与酪氨酸激酶受体 Trk 家族(TrkA、TrkB、TrkC)的选择性配体结合而介导的,Trk 家族受体激活的下游靶点通过 ERK/MAPK 和 PI3K 途径诱导促生存信号通路<sup>[23-24]</sup>。

由于神经胶质-神经元的密切联系,RGCs 也可以通过胶质活性物质的释放与 MGCs 相互作用。在病理性刺激下,RGCs 还可通过自身分泌的介质刺激 MGCs 分泌胶质细胞源性神经营养因子(GDNF),这些保护因子可直接作用于 RGCs 以促进其活性,减少凋亡<sup>[25]</sup>。色素上皮衍生因子(PEDF)是胶质细胞释放的主要神经保护剂之一,实验诱导的缺氧模型中,RGCs 活力丧失,在与 MGCs 共培养后,存活的 RGCs 数量显著增加。从 MGCs 中去除 PEDF 后,RGC-Müller 胶质共培养中 RGCs 数量明显降低<sup>[26]</sup>。Le 等<sup>[27]</sup>发现,给予糖尿病视网膜病变小鼠外源性注射重组 VEGF 可以刺激 MGCs 的活力并诱导 BDNF 的产生。此外,MGCs 还可以通过激活内源性 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号,促进白血病抑制因子(LIF)、睫状神经营养因子(CNTF)等神经保护因子表达,保护 RGCs 免受兴奋性毒性损伤<sup>[28]</sup>。

**2.5 释放抗氧化因子** 视网膜的高代谢功能是维持视觉传递过程所必需的,因此对视网膜的抗氧化保护是至关重要的。谷氨酸诱导的氧化应激被认为是神经细胞死亡的主要原因,可导致多种视网膜退行性疾病,如青光眼、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等<sup>[29]</sup>。在这些疾病发生过程中,MGCs 可以通过其固有的代谢功能如参与调节谷氨酸循环在预防和中和氧化应激方面发挥关键作用。当 MGCs 暴露于氧化应激环境中时,谷氨酸被用于合成谷胱甘肽,与活性氧中和来防止神经元损伤<sup>[30]</sup>。转录因子核因子红系 2 相关因子(NRF2)是一种重要的抗氧化分子,也是谷胱甘肽释放的有效诱导剂,能够调节 100 多种抗氧化剂的转录,MGCs 已被证明能够上调 NRF2 的 mRNA 的表达<sup>[31-32]</sup>。而在 NRF2 缺陷的糖尿病模型鼠中,其视网膜表现为血-视网膜屏障损伤,神经元功能障碍,并伴有谷胱甘肽的减少和超氧化物水平的升高<sup>[33]</sup>。此外,近来对分离 MGCs 的蛋白组学研究发现,MGCs 可表达谷胱甘肽 S-转移酶 Mu1 和 Mu5(GSTM1/GSTM5),芳香酯酶 2(PON2),过氧化物氧化还原蛋白 1、4 和 6(PRDX1、4、6),这些酶在氧化防御机制中表达,表明了 MGCs 的抗氧化功能<sup>[34]</sup>。MGCs 在视网膜损伤时产生抗氧化物可以限制活性氧对视网膜神经元的损伤,在多种视网膜退行性疾病中发挥重要的神经保护作用。

**2.6 MGCs 重编程** 多种视网膜疾病最终导致了神经细胞的死亡和视网膜各层结构紊乱,胶质细胞与神经元之间的相互作用丧失。已有研究证明斑马鱼具有显著的自愈能力来再生受损的视网膜,这主要依赖于 MGCs 的表观遗

传可塑性。这种特性使 MGCs 能够根据损伤进行重新编程,作为多能视网膜干细胞发挥功能,并产生视网膜前体细胞(RPC),随后分化为各种类型的视网膜细胞,从而修复视网膜,恢复视力<sup>[35]</sup>。虽然有大量报道发现视网膜的再生在脊椎动物中是常见的,但这种再生能力在哺乳动物中是有限的,因此人类视网膜疾病常常会导致永久性失明。Slembrouck-Brec 等<sup>[36]</sup>研究发现人类视网膜 MGCs 能够重新编程为诱导多能干细胞(IPSCs),并获得多能干细胞的特征。虽然这一研究结果表明了人类 MGCs 的再生潜力,但在疾病或损伤后能否再生以及实际上如何利用它仍不清楚。近年来有越来越多的研究者对鱼类视网膜再生的机制进行了深入研究,这为阐明哺乳动物 MGCs 的重编程和再生机制提供了一些线索。Del Debbio 等<sup>[37]</sup>发现 Notch 和 Wnt 信号可以激活出生后大鼠及小鼠视网膜中的 MGCs,并被诱导向视杆细胞谱分化。转录因子 Brn-3b 在 RGCs 的分化、存活和轴突生长中起关键作用,Wu 等<sup>[38]</sup>证明了纯化的 MGCs 能够脱分化为神经干细胞样细胞球,并表达神经干细胞特异性标志物 Nestin 与 Ki67,且具有增殖能力。在转录因子 Brn-3b 的诱导下,定向分化为神经节细胞。Singhal 等<sup>[39]</sup>在体外培养从成人供体中分离的 MGCs,加入 FGF2 和  $\gamma$ -分泌酶抑制剂后发现 Müller 胶质细胞分化并表达 RGCs 前体标志物,提示了成人 MGCs 具有神经分化潜能。虽然没有直接证据表明人类 MGCs 能在体内再生视网膜,但现有研究表明 MGCs 在特殊条件下可以被激活诱导分化为神经元,这为激活内源性修复机制的视网膜治疗开辟了新的途径。

### 3 MGCs 在视网膜神经损伤修复中的双向作用

MGCs 具有感知体内平衡状态波动的能力,且由于其活跃的新陈代谢能力,它们对外界伤害的抵抗能力较高,因此绝大多数的视网膜疾病都与 MGCs 反应性胶质增生有关。疾病进展早期胶质增生是一种保护性反应,通过调控代谢、释放神经营养因子和抗氧化来防止视网膜神经元受损。然而,当损伤或刺激强烈时,即使在刺激消失后,MGCs 仍可能保持激活状态<sup>[1]</sup>。在 OIR 小鼠模型疾病进展过程中观察到,缺氧损伤导致胶质细胞中 GFAP 的增加以及 GS 的降低,TUNEL 染色阳性细胞数量增加,提示了反应性胶质增生在神经元退变中的作用<sup>[40]</sup>。持续性胶质增生导致了细胞毒性因子和促炎细胞因子的释放,引起各种神经功能的失调,继发视网膜代谢和内稳态的紊乱,加速神经元退化进程<sup>[41]</sup>。在 DR 发展的早期,视网膜在受到包括高血糖、糖基化终产物(AGEs)和氧化应激在内的各种有害刺激后,增生的 MGCs 释放 VEGF 防止神经细胞凋亡,随着疾病的发展,MGCs 在糖尿病诱导的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和血管内皮生长因子-A(VEGF-A)上调中起致病作用,从而导致视网膜缺氧、氧化应激,血-视网膜屏障(BRB)破裂,视网膜神经血管形成<sup>[27,42]</sup>。此外,过度增生的 MGCs 形成胶质瘢痕,填充于死亡神经元留下的间隙,形成纤维化层,导致中枢神经系统无法再生<sup>[43]</sup>。由此我们可以看出,MGCs 的反应性增生对视网膜的作用存在正负两个影响,但只要与胶质细胞激活相关的机制在恰

当的时间内产生修复信号, MGCs 的反应性增生还是以神经保护为主的。

#### 4 小结与展望

MGCs 作为视网膜中主要的胶质细胞, 参与视网膜发育与内稳态, 其特殊的解剖结构决定了其功能的多样性。虽然在多因素的病理刺激下, MGCs 能够启动不同的调控途径来应答视网膜内稳态的变化。但不可否认的是, 在疾病的长期发展过程中, MGCs 介导的持续性胶质增生会逆转其早期的保护作用, 促进神经元进一步损伤。因此, 正确理解 MGCs 在视网膜神经损伤后的作用, 对于开发有效的治疗策略, 防止视网膜神经损伤性疾病的进展是至关重要的。

#### 参考文献

- 1 Subirada PV, Paz MC, Ridano ME, *et al.* A journey into the retina: Müller glia commanding survival and death. *Eur J Neurosci* 2018; 47 (12):1429-1443
- 2 Li XR, Liu J, Hoh J, *et al.* Müller cells in pathological retinal angiogenesis. *Transl Res* 2019;207:96-106
- 3 Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, *et al.* Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:1-40
- 4 Shen WY, Lee SR, Mathai AE, *et al.* Effect of selectively knocking down key metabolic genes in Müller glia on photoreceptor health. *Glia* 2021;69(8):1966-1986
- 5 Gowtham L, Halder N, Angmo D, *et al.* Elevated histamine levels in aqueous humor of patients with glaucoma. *Mol Vis* 2021;27:564-573
- 6 Bringmann A, Grosche A, Pannicke T, *et al.* GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:48
- 7 Han N, Yu L, Song ZD, *et al.* Agmatine protects Müller cells from high-concentration glucose-induced cell damage via N-methyl-D-aspartic acid receptor inhibition. *Mol Med Rep* 2015;12(1):1098-1106
- 8 Yu J, Yan Y, Chen YY, *et al.* A2AR antagonists upregulate expression of GS and GLAST in rat hypoxia model. *Biomed Res Int* 2020; 2020:2054293
- 9 Chen XM, Wang Y, Han FF, *et al.* Cyanin chloride inhibits hyperbaric pressure-induced decrease of intracellular glutamate-aspartate transporter in rat retinal Müller cells. *J Ophthalmol* 2018;2018:6128470
- 10 Swarup A, Samuels IS, Bell BA, *et al.* Modulating GLUT1 expression in retinal pigment epithelium decreases glucose levels in the retina: impact on photoreceptors and Müller glial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019;316(1):C121-C133
- 11 Vohra R, Aldana BI, Skytt DM, *et al.* Essential roles of lactate in Müller cell survival and function. *Mol Neurobiol* 2018; 55 (12): 9108-9121
- 12 Bringmann A, Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica* 2012;227(1):1-19
- 13 Rao SB, Katozi S, Skauli N, *et al.* Targeted deletion of  $\beta 1$ -syntrophin causes a loss of Kir 4.1 from Müller cell endfeet in mouse retina. *Glia* 2019;67(6):1138-1149
- 14 Ozawa Y, Toda E, Kawashima H, *et al.* Aquaporin 4 suppresses neural hyperactivity and synaptic fatigue and fine-tunes neurotransmission to regulate visual function in the mouse retina. *Mol Neurobiol* 2019;56(12):8124-8135

- 15 Wang TQ, Zhang CY, Xie H, *et al.* Anti-VEGF therapy prevents Müller intracellular edema by decreasing VEGF-A in diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond)* 2021;8(1):13
- 16 Li XY, Lv JJ, Li JZ, *et al.* Kir4.1 may represent a novel therapeutic target for diabetic retinopathy (Review). *Exp Ther Med* 2021; 22 (3):1021
- 17 Hassan I, Luo QY, Majumdar S, *et al.* Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) disrupts Kir4.1 channel expression resulting in Müller cell dysfunction in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58 (5): 2473-2482
- 18 Netti V, Fernández J, Melamud L, *et al.* Aquaporin-4 removal from the plasma membrane of human Müller cells by AQP4-IgG from patients with neuromyelitis optica induces changes in cell volume homeostasis; the first step of retinal injury? *Mol Neurobiol* 2021;58(10):5178-5193
- 19 Skowrońska K, Obara-Michlewska M, Czamecka A, *et al.* Persistent overexposure to N-methyl-D-aspartate (NMDA) calcium-dependently downregulates glutamine synthetase, aquaporin 4, and Kir4.1 channel in mouse cortical astrocytes. *Neurotox Res* 2019;35(1):271-280
- 20 Xie B, Jiao Q, Cheng Y, *et al.* Effect of pigment epithelium-derived factor on glutamate uptake in retinal Müller cells under high-glucose conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(2):1023-1032
- 21 Kolomeyer AM, Zarbin MA. Trophic factors in the pathogenesis and therapy for retinal degenerative diseases. *Surv Ophthalmol* 2014;59(2): 134-165
- 22 Telegina DV, Kolosova NG, Kozhevnikova OS. Immunohistochemical localization of NGF, BDNF, and their receptors in a normal and AMD-like rat retina. *BMC Med Genomics* 2019;12(Suppl 2):48
- 23 Galán A, Jmaeff S, Barcelona PF, *et al.* In retinitis pigmentosa TrkC, T1-dependent vectorial Erk activity upregulates glial TNF- $\alpha$ , causing selective neuronal death. *Cell Death Dis* 2017;8:3222
- 24 Zhang LY, Li XX, Lin XQ, *et al.* Nerve growth factor promotes the proliferation of Müller cells co-cultured with internal limiting membrane by regulating cell cycle via Trk-A/PI3K/Akt pathway. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):130
- 25 Zwanzig A, Meng J, Müller H, *et al.* Neuroprotective effects of glial mediators in interactions between retinal neurons and Müller cells. *Exp Eye Res* 2021;209:108689
- 26 Unterlauff JD, Claudepierre T, Schmidt M, *et al.* Enhanced survival of retinal ganglion cells is mediated by Müller glial cell-derived PEDF. *Exp Eye Res* 2014;127:206-214
- 27 Le YZ, Xu B, Chucair-Elliott AJ, *et al.* VEGF mediates retinal Müller cell viability and neuroprotection through BDNF in diabetes. *Biomolecules* 2021;11(5):712
- 28 Boesl F, Drexler K, Müller B, *et al.* Endogenous Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in Müller cells protects retinal ganglion cells from excitotoxic damage. *Mol Vis* 2020;26:135-149
- 29 Cassano T, Pace L, Bedse G, *et al.* Glutamate and mitochondria: two prominent players in the oxidative stress-induced neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2016;13(2):185-197
- 30 Ardourel M, Felgerolle C, Pâris A, *et al.* Dietary supplement enriched in antioxidants and Omega-3 promotes glutamine synthesis in Müller cells: a key process against oxidative stress in retina. *Nutrients* 2021;13(9):3216
- 31 Inoue Y, Shimazawa M, Noda Y, *et al.* RS9, a novel Nrf2 activator, attenuates light-induced death of cells of photoreceptor cells and Müller glia cells. *J Neurochem* 2017;141(5):750-765

32 Navneet S, Cui XZ, Zhao J, *et al.* Excess homocysteine upregulates the NRF2-antioxidant pathway in retinal Müller glial cells. *Exp Eye Res* 2019;178:228–237

33 Xu ZH, Wei YH, Gong JS, *et al.* NRF<sub>2</sub> plays a protective role in diabetic retinopathy in mice. *Diabetologia* 2014;57(1):204–213

34 Grosche A, Hauser A, Lepper MF, *et al.* The proteome of native adult Müller glial cells from murine retina. *Mol Cell Proteomics* 2016;15(2):462–480

35 Dvorianchikova G, Seemungal RJ, Ivanov D. Development and epigenetic plasticity of murine Müller glia. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res* 2019;1866(10):1584–1594

36 Slembrouck – Brec A, Rodrigues A, Rabesandratana O, *et al.* Reprogramming of adult retinal Müller glial cells into human-induced pluripotent stem cells as an efficient source of retinal cells. *Stem Cells Int* 2019;2019:7858796

37 Del Debbio CB, Balasubramanian S, Parameswaran S, *et al.* Notch and Wnt signaling mediated rod photoreceptor regeneration by Müller cells in adult mammalian retina. *PLoS One* 2010;5(8):e12425

38 Wu ZK, Cao L, Zhang XY, *et al.* Promotion on the differentiation of retinal Müller cells into retinal ganglion cells by Brn – 3b. *Int J Ophthalmol* 2016;9(7):948–954

39 Singhal S, Bhatia B, Jayaram H, *et al.* Human Müller glia with stem cell characteristics differentiate into retinal ganglion cell (RGC) precursors *in vitro* and partially restore RGC function *in vivo* following transplantation. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(3):188–199

40 Ridano ME, Subirada PV, Paz MC, *et al.* Galectin – 1 expression imprints a neurovascular phenotype in proliferative retinopathies and delineates responses to anti-VEGF. *Oncotarget* 2017;8(20):32505–32522

41 Roche SL, Ruiz-Lopez AM, Moloney JN, *et al.* Microglial-induced Müller cell gliosis is attenuated by progesterone in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia* 2018;66(2):295–310

42 Amato R, Biagioni M, Cammalleri M, *et al.* VEGF as a survival factor in *ex vivo* models of early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(7):3066–3076

43 Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, *et al.* Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(4):397–424