

Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozsianego

Jacek Losy

Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Neuroimmunologicznych IMDiK im. Mirosława Mossakowskiego PAN

STRESZCZENIE

Spośród możliwych czynników etiologicznych stwardnienia rozsianego (SM, sclerosis multiplex), podnosi się rolę zakażeń wirusowych jako czynników spustowych reakcji immunologicznych. Jako potencjalnie patogenne można wyróżnić: herpeswirus typu 6 (HHV-6, *human herpesvirus 6*) czy retrowirus związany ze stwardnieniem rozsianym (MSRV, *multiple sclerosis associated retrovirus*). Początek choroby jest związany z aktywacją krążących autoreaktywnych limfocytów T, które przedostają się do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Tutaj ponownie aktywowane przez komórki prezentujące antygen ulegają klonalnej ekspansji i uwalniają wiele cytokin, takich jak: TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15 czy IL-18. W ogniskach demielinizacji wykrywa się też cytokiny o właściwościach antyzapalnych uwalniane przez limfocyty Th2 — IL-4 oraz IL-10 — czy przez makrofagi TGF- β . Prozapalne cytokiny aktywują komórki mikrogleju, makrofagi i astrocyty, stymulują uwalnianie chemokin oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna. Cząsteczki te, poprzez łączenie się z odpowiadającymi im ligandami, na przykład VLA-4 dla VCAM-1 czy LFA-1 dla ICAM-1, umożliwiają przechodzenie limfocytów przez barierę krew–mózg. Podobną rolę w patogenezie SM pełni cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna i płytek krwi PECAM-1. W proces migracji w sposób istotny zaangażowane są chemokiny oraz metaloproteinazy.

Przeciwciała przeciwko antygenom obecnym w obrębie mieliny (MOG, MBP) przyczyniają się do uszkodzenia osłonki mielinowej. Przeciwciała mogą wywoływać opsonizację autoantygenów, umożliwiając makrofagom fagocytozę, jak również tworzą kompleksy immunologiczne aktywujące układ dopełniacza z powstawaniem kompleksów ataku błony komórkowej. Uszkodzenie aksonów, obserwowane zarówno w obrębie aktywnych ognisk demielinizacji, jak i w obrębie pozornie prawidłowej istoty białej, przyczynia się do klinicznej progresji choroby. Remielinizacja widoczna w obrębie ostrych, jak i przewlekłych ognisk demielinizacji, zależy od liczby zachowanych oligodendrocytów na terenie ognisk uszkodzenia, warunkując poprawę kliniczną. Na procesy naprawcze, w tym remielinizację, wpływa uwalnianie czynników troficznych, takich jak BDNF, NGF czy IGF-1.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (4): 159–165

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, czynniki zapalne, immunologia

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest chorobą, w patogenezie której odgrywają rolę zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne. Wydaje się, że spośród czynników środowiskowych kluczową rolę, jak wynika z wielu badań epidemiologicznych, pełnią zakażenia, najprawdopodobniej o charakterze wirusowym. Mogą one brać udział w zapoczątkowaniu choroby wraz z czynnikami genetycznymi i doprowadzać do rozwoju reakcji autoimmunologicznej, powodującej demielinizację i powstawanie objawów klinicznych choroby.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Losy
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
 ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
 tel.: 61 867 98 87, faks: 61 869 16 97
 e-mail: jlosy@amp.edu.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 4, 159–165
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
 Copyright © 2009 Via Medica

Badania serologiczne u chorych na stwardnienie rozsiane

Celem badań serologicznych u chorych na SM było wykrycie w surowicy oraz płynie mózgowo-rdzeniowym swoistych wirusowych przeciwciał oraz porównanie ich mian z grupą kontrolną. Początkowe badania Adamsa i Imagawy [1] dostarczyły danych o wzroście miana przeciwciał przeciw odrze u pacjentów z SM. Stwierdzono również częstsze występowanie zachorowań na odrę wśród osób, u których w późniejszym wieku rozwinęły się objawy SM. W dalszych badaniach wykazano wzrost miana przeciwciał przeciwko wirusom świnki, grypy, paragrypy, opryszczki, półpaśca, różyczki, wirusowi Epsteina-Barr, a także ludzkiemu herpeswirusowi typu 6 (HHV-6, *human herpesvirus 6*) [2]. Podwyższenie miana przeciwciał obserwowano nie tylko w surowicy, ale niejednokrotnie także w płynie mózgowo-rdzeniowym. Może być to wynikiem zarówno uszkodzenia bariery krew-mózg, ale także rezultatem lokalnej produkcji przeciwciał w ośrodkowym układzie nerwowym. Wśród najczęściej lokalnie syntetyzowanych przeciwciał wirusowych u pacjentów z SM stwierdza się przeciwciała przeciwko odrze, różyczce oraz półpaścowi. Kombinacja lokalnie syntetyzowanych przeciwciał przeciwko tym wirusom, określana jako reakcja MRZ (Measles, Rubella, Zoster), wykrywana jest u ponad 90% chorych z SM. Należy jednak pamiętać, że wśród oligoklonalnych prążków IgG wykrywanych u chorych z SM tylko niewielką frakcją stanowią przeciwciała przeciwwirusowe. Kontrastuje to wyraźnie z sytuacją w podostym stwardniającym zapaleniu mózgu (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*) czy kile układu nerwowego, w których oligoklonalna IgG składa się głównie z przeciwciał przeciwko wirusom odrzy czy *treponema pallidum*. Obserwowane zjawisko wzrostu miana przeciwciał przeciwko różnego typu wirusom nie stanowi bezpośredniego dowodu na ich udział w patogenezie SM. Może być ono bowiem wynikiem niespecyficznego poliklonalnej aktywacji limfocytów przez cytokiny uwalniane w SM. W takim przypadku staje się jedynie objawem towarzyszącym chorobie, bez związku przyczynowo-skutkowego.

Próby izolacji oraz poszukiwanie struktur wirusów w ośrodkowym układzie nerwowym

Choć w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat wielokrotnie informowano o izolacji wirusa u pacjentów z SM, żadne z tych doniesień nie wytrzymało

próby czasu, zwłaszcza w kontekście ustalenia konkretnego wirusa jako czynnika etiologicznego choroby. Często wyniki badań jednych zespołów nie były potwierdzane przez innych autorów. Przykładem może być wirus odrzy. Zastosowanie techniki hybrydyzacji *in situ* umożliwiło wykrycie RNA-specyficznego dla wirusa odrzy u chorych z SM [3]. Donoszono także o podobnym zjawisku u pacjentów grupy kontrolnej, a inni autorzy nie zdołali wykazać żadnego materiału genetycznego wirusa odrzy w mózgach osób z z SM. Innymi wirusami, o izolacji których donoszono u chorych z SM, były wirusy opryszczki oraz paragrypy. Wśród zastosowanych technik badawczych były również, tak jak w przypadku wirusa cytomegalii oraz koronawirusa, metody izolacji u zwierząt po uprzednim przeniesieniu materiału biologicznego od chorych na SM.

Duże zainteresowanie w omawianej dziedzinie budzą dwa wirusy: HHV-6 oraz retrowirus związany ze stwardnieniem rozsianym (MSRV, *multiple sclerosis associated retrovirus*). Ludzki herpeswirus typu 6 wykazuje tropizm w stosunku do limfocytów CD4, ale także neurotropizm w stosunku do astrocytów, komórek mikrogleju oraz oligodendrocytów. W badaniach serologicznych wykazano podwyższenie mian przeciwciał w stosunku do HHV-6 w klasie IgG i IgM. Przeciwciała monoklonalne przeciwko białkom wirusa HHV-6 wykryły obecność wirusa w oligodendrocytach chorych z SM, nie wykazując tego zjawiska u osób w grupie kontrolnej. Stwierdzono ponadto obecność HHV-6 DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym u kilkunastu procent chorych z SM, lecz u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Obok tych badań są również doniesienia o obecności HHV-6 w mózgach osób z grupy kontrolnej w podobnym odsetku jak u chorych z SM, a także negatywne wyniki dotyczące obecności HHV-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy u chorych z SM. Wyniki badań są więc często sprzeczne. Wiele uwagi poświęca się roli retrowirusów w postulowanej patogenezie SM. Retrowirusem jest wirus wisna powodujący demielinizację u owiec, wirus HTLV1 powodujący spastyczny niedowład kończyn dolnych, a także MSRV. Retrowirusy posiadają RNA-zależną DNA polimerazę (odwrotną transkryptazę), umożliwiającą przekształcenie informacji genetycznej wirusa w DNA mogące ulegać wbudowaniu do ludzkiego genomu. Takie sekwencje retrowirusowe są tu powszechne i zbliżone do struktury egzogennej wirusów. W 1997 roku Perronowi i wsp. [4] udało się wyizolować frakcje supernatantu z aktywnością

odwrotnej transkryptazy z komórek naczyńniówki opon miękkich chorych z SM. Autorzy nadali wirusowi nazwę MSR.V. W dalszych badaniach wykazano obecność MSR.V RNA w surowicy 9 spośród 17 pacjentów z SM oraz u 3 spośród 44 pacjentów z grupy kontrolnej. W interpretacji tych wyników należy jednak zachować dużą ostrożność, gdyż sekwencje endogennych retrowirusów prawie identycznych z MSR.V znajdowano zarówno u chorych z SM, jak i w mózgach osób z grupy kontrolnej.

Związki między infekcją wirusową a rzutami SM

Obserwacje kliniczne wskazują na związek między infekcjami wirusowymi, szczególnie górnych dróg oddechowych, a pojawieniem się rzutów choroby. Sibley i wsp. [5] wykazali, że 27% rzutów choroby pozostawało w związku z infekcją wirusową. Rzuty obserwowano zwykle 4–6 tygodni po infekcji dróg oddechowych, a prawdopodobieństwo rzutu było wówczas ponad dwukrotnie większe niż w innym czasie. W badaniach de Keysera i wsp. [6] u 33% chorych z SM stwierdzono rzuty po przebytej infekcji grypowej, podczas gdy tylko u 5% po szczepieniu przeciwko grypie. Dane te wskazują na silne powiązania między przebyłym zakażeniem wirusowym a zaostrzeniem przebiegu SM. Mechanizm tego zjawiska można między innymi tłumaczyć uwalnianiem interferonu γ podczas infekcji. Ta prozapalna cytokina odgrywa istotną rolę w aktywności immunologicznej choroby.

Mechanizmy demielinizacji powodowanej przez wirusy

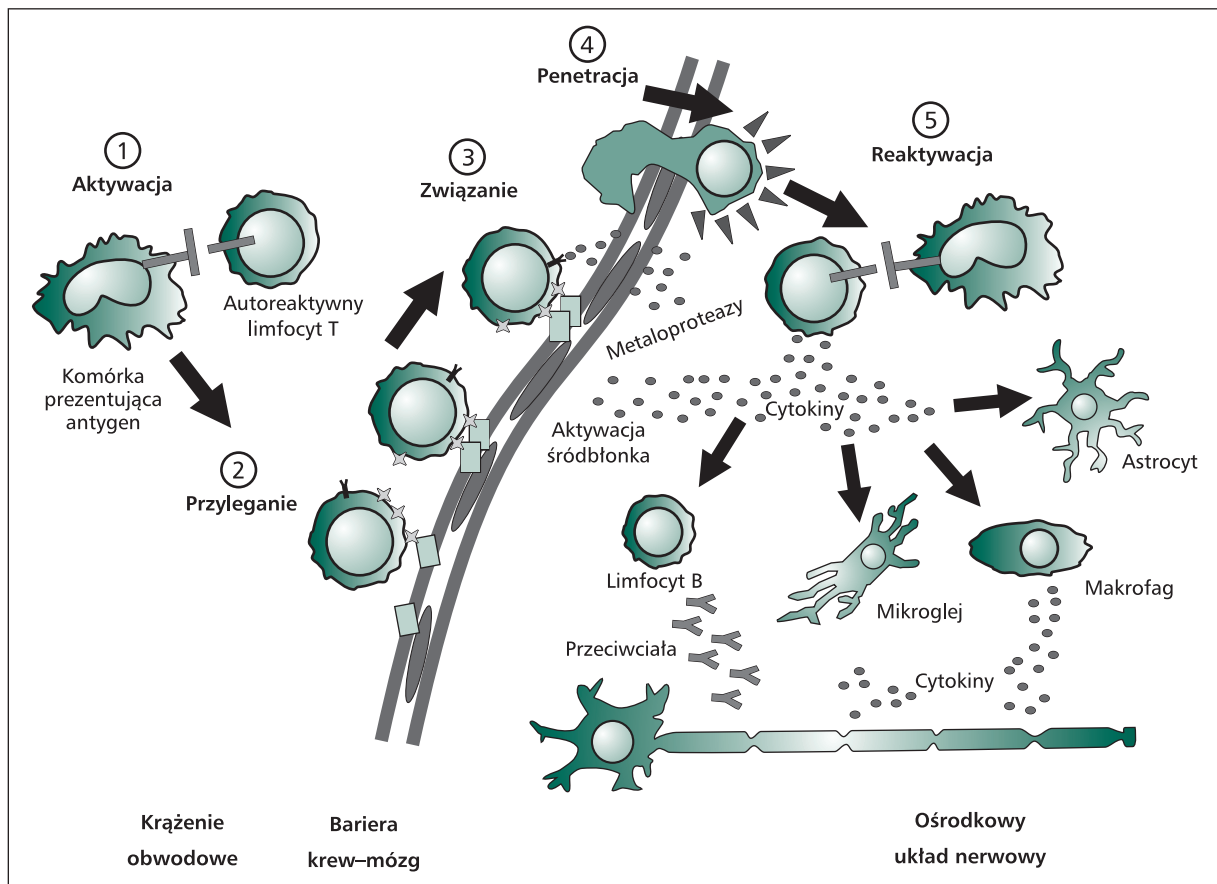
Wyróżnia się kilka mechanizmów, w których wirusy mogą doprowadzić do demielinizacji w OUN:

- bezpośrednie uszkodzenie i liza oligodendrocytów odpowiedzialnych za tworzenie mieliny. Tego typu mechanizm obserwuje się w postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii wywołanej papowawirusem JC, a także w zakażeniu neurotropowym koronawirusem zapalenia wątroby u myszy (JHM);
- reakcja immunologiczna humoralna i komórkowa w stosunku do białek wirusa wbudowanych do błon zainfekowanych komórek gospodarza. Przykładem tego mechanizmu są zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego wirusem Theilera u myszy;
- niespecyficzna reakcja immunologiczna wywołana infekcją wirusową, podczas której dochodzi do uszkodzenia mieliny oraz oligoden-

drocytów przez cytokiny i proteazy uwalniane przez makrofagi i limfocyty;

- reakcja autoimmunologiczna w stosunku do antygenów mózgowych wywołana infekcją wirusową. W tym przypadku istnieje kilka możliwości rozwoju takiej reakcji. Wirusy, ulegając replikacji, mogą wiązać na swojej powierzchni antygeny gospodarza, które w połączeniu z antygenami wirusowymi mogą się stać obiektem reakcji autoimmunologicznej. Inną możliwością jest reakcja na podstawie molekularnego podobieństwa, jakie istnieje między epitopami wirusowymi a własnymi antygenami gospodarza. Na przykład, białko zasadowe mieliny (MBP, *myelin basic protein*) — najbardziej prawdopodobny autoantigen w SM — ma sekwencje aminokwasów obecnych w wirusie odry, zapaleniu wątroby typu B, grypie i innych. W efekcie, w następstwie infekcji wirusowej u osoby podatnej genetycznie, dochodzi do powstania klonalnej aktywacji limfocytów T skierowanych przeciwko białku zasadowemu mieliny i rozwoju demielinizacji. Sugerowany jest też udział wirusów w kodowaniu superantygenów, które bez udziału antygenów zgodności tkankowej stymulują klony limfocytów T, a także udział wirusów w aktywacji antygenów zgodności tkankowej klasy II na komórkach w ośrodkowym układzie nerwowym. Jak dotąd nie wykryto w niepodważalny sposób konkretnego wirusa odpowiedzialnego za zapoczątkowanie SM, prawdopodobnie może ich być wiele. Z uwagi na heterogenność obrazu neuropatologicznego SM (przewaga reakcji komórkowej, humoralnej, dominujący obraz uszkodzenia oligodendrocytów) postulowane mechanizmy działania wirusów mogą się różnić w konkretnych przypadkach.

W złożonym procesie immunopatogenezy SM (ryc. 1) po aktywacji krążących autoreaktywnych limfocytów T (etap 1) przechodzą one przez barierę krew–mózg, względnie barierę krew–rdzeń kręgowy. Proces ten obejmuje kilka faz: toczenie i przyleganie do powierzchni śródbłonna (etap 2), trwałe związanie ze śródbłonkiem (etap 3), penetracja do OUN (etap 4). W procesie tym zaangażowane są cząsteczki adhezyjne (selektyny, integryny, cząsteczki nadrodziny immunoglobulin), chemokiny oraz metaloproteiny. W początkowej fazie pokonywania bariery, komórki zaczynają się toczyć po powierzchni śródbłonna. W procesie tym istotną rolę odgrywają selektyny. Wyróżnia się selektyny L, E i P. L-selektyny, obecne na po-



Rycina 1. Schemat immunopatogenezy stwardnienia rozsianego

wierzchni leukocytów, wiążą się z glikoproteinami na powierzchni śródbłonnaka, takimi jak GlyCAM (*glycosylation-dependent cell adhesion molecule*) czy MADCAM (*mucosal addressin cell adhesion molecule*). P-selektyna jest obecna w obrębie płytek krwi oraz pojawia się po aktywacji na powierzchni śródbłonnaka. Głównym ligandem jest dla niej glikoproteina PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand*). E-selektyna na powierzchni śródbłonnaka, aktywowana przez cytokiny, takie jak IL-1 czy TNF- α , umożliwia wiązanie się z cząsteczkami PSGL-1, Lewis X czy ESL-1 (*E-selectin ligand 1*), występującymi na powierzchni limfocytów T, monocytów oraz granulocytów. W obrębie ognisk demielinizacji na powierzchni śródbłonnaka wykrywa się także cząsteczki adhezyjne: VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, cząsteczka adhezji komórkowej naczyń), ICAM-1 (*inter-cellular adhesion molecule 1*, międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna). Umożliwiają one, poprzez łączenie się z odpowiadającymi im integrzynami VLA-4 dla VCAM-1 czy LFA-1 dla ICAM-1, trwałe związanie komórek ze śródbłonkiem naczynia krwionośnego. Stwierdzo-

no, że w obrębie ognisk demielinizacji ekspresja ICAM-1 na powierzchni śródbłonnaka jest stała, podczas gdy VCAM-1 dominuje w ogniskach długotrwale aktywnych. Podobną rolę w patogenezie SM pełni cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonnaka i płytek krwi — PECAM-1 (*platelet/endothelial cell adhesion molecule-1*) [7]. Najważniejszą właściwością tej adhezyny jest jej powinowactwo do samej siebie. Jest ona konieczna do transendotelialnej migracji limfocytów poprzez złącza między komórkami śródbłonnaka. Rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne wykrywa się w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz surowicy chorych z SM. Wysokość ich stężenia koreluje z aktywnością choroby (tab. 1).

Obok cząsteczek adhezyjnych niezwykle ważną grupą cząsteczek immunologicznych związanych z migracją komórek zapalnych do OUN i biorących udział w immunopatogenezie SM są chemokiny [8]. Biorą one między innymi udział w:

- aktywacji integrzyn;
- ruchu leukocytów po śródbłonku;
- transendotelialnej migracji komórek zgodnie z gradientem wytwarzanym przez chemokiny.

Tabela 1. Rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne w stwardnieniu rozsianym

Cząsteczka	Płyn mózgowo-rdzeniowy	Surowica	Rezonans magnetyczny (wzmocnienie gadoliną)
sVCAM-1	↑	↑	+
sICAM-1	↑	↑	+
SPECAM-1	↑	↑	+
sL-selektyna		↑	+
sE-selektyna	↑	↑	+

sVCAM-1 (*soluble vascular adhesion molecule-1*) — rozpuszczalna naczyniowa cząsteczka adhezyjna 1; sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule-1*) — rozpuszczalna cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; SPECAM-1 (*soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1*) — rozpuszczalna cząsteczka adhezji komórkowej płytek i śródbłonka 1

Tabela 2. Chemokiny i receptory chemokinowe na poszczególnych typach komórek (na podstawie: Rebenko-Moll N. i wsp. *Curr. Opin. Immunol.* 2006; 18: 683)

Typ komórek	Receptory chemokinowe	Ligandy
Monocyty	CCR1, CCR5, CCR2	CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CCL2
Limfocyty T	CCR7, CCR5, CXCR3	CCL19, CCL21, CCL5 CXCL9, CXCL10, CXCL11
Limfocyty B	CXCR4, CXCR5	CXCL12, CXCL13
Komórki NK	CX3CR1	CX3CL1

Chemokiny działają za pośrednictwem receptorów. Wiele chemokin może się wiązać z jednym receptorem, a jedna chemokina może oddziaływać na więcej niż jeden receptor. Chemokiny i ich receptory, odgrywające istotną rolę w procesach zapalnych w OUN, przedstawione są w tabeli 2. W SM patogenetyczną rolę odgrywają następujące receptory chemokinowe i ich ligandy: CXCR3 i CXCL9, CXCL10; CCR1, CCR5 i CCL3, CCL4, CCL5, CCL8; CCR2 i CCL2; CCR7 i CCL19, CCL21.

Receptory CXCR3 są wykrywane na większości limfocytów T w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z SM. Ligandy tego receptora, chemokiny CXCL9 i CXCL10, miały podwyższone stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z SM w okresie rzutu [9]. Wykrywano je także w obrębie aktywnych ognisk demielinizacji. Migrujące monocyty wykazują na swojej powierzchni receptory CCR1 i CCR5. Ligandy tych receptorów, chemokiny CCL3, CCL4, CCL5 i CCL8, są obecne w ogniskach demielinizacji. Podwyższone stężenia CCL3 i CCL5 wykrywano także w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM podczas rzutu choroby [10]. Opiswane zmniejszenie stężenia CCL2 w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z SM może być spowodowane związaniem przez receptory CCR2 na powierzchni monocytów i lim-

focytów T. Ekspresję CCR2 wykrywano na makrofażach i komórkach mikrogleju w aktywnych ogniskach demielinizacji, podobnie jak ekspresję CCL2. Chemokiny CXCL12 i CXCL13 są istotne w migracji limfocytów B w OUN. Obie chemokiny wykrywano w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z SM oraz w obrębie ognisk demielinizacji [11]. Natomiast CX3CR1 bierze udział w migracji komórek naturalnej cytotoxycywności (NK, *natural killer*), korelujących także z aktywnością choroby. Istotną rolę w patogenezie SM przypisuje się metaloproteazom (MMP, *matrix metalloproteinases*), enzymom powodującym między innymi uszkodzenie bariery krew-mózg i ułatwiającym przejście limfocytów do OUN, co ma kluczowe znaczenie w powstawaniu ognisk demielinizacji [12]. Metaloproteazy biorą także udział w degradacji białka zasadowego mielinę wchodzącego w skład osłonki mielinowej, wykazują zdolność aktywacji TNF- α , a także biorą udział w procesie remielinizacji. W SM stwierdzono wzrost aktywności MMP-1, 2, 3, 7, 9 oraz MMP-12.

Przykładowo, w odniesieniu do MMP-9 podwyższone stężenia stwierdzono zarówno we krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z SM, zwłaszcza podczas rzutu choroby. Stężenia te korelowały ze stopniem uszkodzenia bariery krew-

–mózg, ocenianym przez pryzmat liczby ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu w obrazowaniu z użyciem rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) [13].

Po wnikięciu limfocytów do OUN, zostają one tam ponownie zaktywowane (etap 5) za pomocą komórek prezentujących antygen. Rolę tę mogą pełnić komórki dendrytyczne, komórki mikrogleju czy monocyty i makrofagi. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na rolę czynników kostymulacyjnych. Limfocyty T bez ich udziału, mimo prezentacji antygeny, nie ulegają aktywacji. Jeden z ważnych szlaków kostymulacji to wiązanie się cząsteczek CD80 (B7.1) i CD86 (B7.2) na powierzchni komórek prezentujących antygen z cząsteczkami CD28, względnie CTLA-4, występującymi na powierzchni limfocytów. Związanie się B7.1 lub B7.2 z CD28 prowadzi do aktywacji i uwalniania wielu cytokin, podczas gdy wiązanie z CTLA-4 wywołuje efekt przeciwny [14]. Limfocyty T mogą dalej, w zależności od stymulacji przez IL-12, różnicować się w kierunku podtypu Th1, względnie pod wpływem IL-4 i przy nieobecności IL-12 w kierunku Th2. Limfocyty Th1 uwalniają wiele cytokin prozapalnych, zaś do najważniejszych z nich należą: TNF- α , IFN- γ oraz IL-2. Interferon-gamma podany pacjentom z SM w wyraźny sposób prowadził do zwiększenia częstości rzutów choroby [15]. Ważną cytokiną prozapalną jest IL-18, będąca czynnikiem stymulacyjnym uwalniania IFN- γ . Podwyższone stężenia cytokin prozapalnych stwierdzono w płynie mózgowo-rdzeniowym lub w surowicy chorych z SM [16, 17]. Obok cytokin prozapalnych w ogniskach demielinizacji wykrywa się cytokiny o właściwościach antyzapalnych, uwalniane przez limfocyty Th2: IL-4 oraz IL-10 czy przez makrofagi TGF- β . Niektóre z cytokin oddziałują w SM zarówno korzystnie, jak i szkodliwie. Przykładem może być TNF- α , który działając za pośrednictwem TNFR1, wywiera działanie cytotoksyczne, a za pośrednictwem TNFR2 stymuluje remielinizację. Wyjaśnia to brak efektów terapeutycznych przeciwciał przeciwko TNF- α w eksperymentalnym leczeniu SM. Obok klasycznego poglądu o udziale limfocytów Th1 w reakcji zapalnej w SM, należy pamiętać, że w obrębie ognisk demielinizacji liczne są również limfocyty TCD8. Dowiedziono, że destrukcja aksonów w obrębie ognisk demielinizacji koreluje lepiej ze stężeniem limfocytów CD8 i makrofagów, niż limfocytów CD4 [18].

Cytokiny prozapalne aktywują komórki mikrogleju, makrofagi i astrocyty, stymulują uwalnianie chemokin oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych

na powierzchni śródbłonna. Stymulowane poprzez cytokiny makrofagi oraz wykrywane w SM przeciwciała przeciwko antygenom obecnym w obrębie mieliny (MOG, MBP) przyczyniają się do uszkodzenia osłonki mielinowej. Przeciwciała mogą wywoływać opsonizację autoantygenów, umożliwiając makrofagom fagocytozę w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*), jak również mogą tworzyć kompleksy immunologiczne aktywujące układ dopełniacza z powstawaniem kompleksów ataku błony komórkowej [19]. Limfocyty B stymulowane są do produkcji przeciwciał przez cytokiny IL-4, IL-6 oraz IL-10. U około 90% chorych z SM w płynie mózgowo-rdzeniowym wykrywa się obecność oligoklonalnych prążków IgG, będących wyrazem syntezy immunoglobulin w OUN. W obrębie prążków dominują podklasy IgG1 oraz IgG3 [20]. Obie podklasy silnie aktywują dopełniacz. U około 10% pacjentów z SM nie stwierdza się oligoklonalnych pasm IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zjawisko to koreluje z niewielką liczbą plazmacytów lub ich brakiem w obrębie ognisk demielinizacji lub opon mózgowo-rdzeniowych pacjentów z SM. Zdaniem niektórych badaczy rokowanie w tej grupie chorych jest lepsze niż u pacjentów z obecnością immunoglobulin oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W immunopatologii SM istotną rolę odgrywa też nieprawidłowa regulacja procesu apoptozy prowadząca do zaburzeń eliminacji cytotoksycznych limfocytów T, jak i zarazem mogąca przyczynić się do utraty oligodendrocytów w OUN (za pośrednictwem ligandów Fas i TRAIL). Uszkodzenie aksonów, obserwowane zarówno w obrębie aktywnych ognisk demielinizacji, jak i w obrębie pozornie prawidłowej istoty białej, jest najprawdopodobniej rezultatem aktywności enzymów proteolitycznych, cytokin i wolnych rodników. Zakończenia uszkodzonych aksonów tworzą widoczne w mikroskopii konfokalnej owoidy aksonalne, kumulujące białko prekursorowe amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*). W pobliżu owoidów występują liczne makrofagi, co sugeruje ich udział nie tylko w procesie rozpadu mieliny, ale także w uszkodzeniach aksonalnych. Te obecne są już we wczesnym okresie SM i koreluje z natężeniem procesu zapalnego. Postępujące uszkodzenie aksonów wykrywane jest również w obrębie nieaktywnych ognisk demielinizacji i przyczynia się do klinicznej progresji choroby. Remielinizacja widoczna przede wszystkim w obrębie ostrych, ale także przewlekłych ognisk demielinizacji, w dużej mierze zależy od

liczby zachowanych oligodendrocytów w ogniskach uszkodzenia, warunkując poprawę kliniczną. Remielinizacja może zachodzić także przy udziale komórek Schwanna, głównie w obrębie rdzenia kręgowego. W ogniskach przewlekłych charakterystyczny jest rozplam komórek glejowych. Na procesy naprawcze, w tym demielinizację, wpływa uwalnianie czynników troficznych, takich jak BDNF, NGF czy IGF-1.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams J.M., Imagawa D.T. Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962; 11: 562–568.
2. Muelen V., Katz M. The proposed viral etiology of multiple sclerosis and related demyelinating diseases. W: Raine C.S., McFarland H.F., Tourtellotte W.W. (red.). *Multiple sclerosis*. Chapman&Hall Medical 1997.
3. Haase A.T., Ventura P., Gibbs C.J. i wsp. Measles virus nucleotides sequences-detection by hybridization in situ. *Science* 1981; 212: 672–674.
4. Perron H., Garson J.A., Bedin F. i wsp. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 7583–7588.
5. Sibley W.A., Banford C.R., Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1: 1313–1315
6. de Keyser J., Zwanikken C., Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1988; 159: 51–55.
7. Losy J., Niezgodą A., Wender M. Increased serum levels of soluble PE-CAM-1 in multiple sclerosis patients with brain gadolinium enhancing lesions. *J. Neuroimmunol.* 1999; 99: 169–172.
8. Ubogu E., Cossoy M.B., Ransohoff R.M. The expression and function of chemokines involved in the CNS inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27: 48–55.
9. Sorensen T., Jensen T.M. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 807–815.
10. Bartosik-Psujek H., Stelmasiak Z. The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12: 49–54.
11. Krumbholtz M., Theil D., Cepok S. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to the CNS immune cell recruitment. *Brain* 2006; 129: 200–211.
12. Ozenmci V., Rinaldi L., Teleshova N. i wsp. Metalloproteinases and their tissue inhibitors in multiple sclerosis. *J. Autoimmunol.* 1999; 12: 297–299.
13. Lee M.A., Palace J., Stabler G. i wsp. Serum gelatinase B, TEMP_1 and TOIMO-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. *Brain* 1999; 122: 191–197.
14. Engen J.G., Kuhns M.S., Allison J.P. CTLA-4 new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 611–618.
15. Panitch H.S., Hirsch R.I., Haley A.S. i wsp. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987; 1: 893–895.
16. Cannella B., Raine C.S. The adhesion molecule and cytokine profile of MS lesions. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 424–428.
17. Losy J., Niezgodą A. IL-18 in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2001; 104: 171–173.
18. Bitsch A., Schuchardt J., Waisman A. i wsp. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174–1177.
19. Archelos J., Storch M.K., Hartung H. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 694–698.
20. Losy J., Mehta P.D., Wisniewski H.M. Identification of IgG subclasses oligoclonal bands in multiple sclerosis CSF. *Acta. Neurol. Scand.* 1990; 82: 4–8.