

# Patogeneza stwardnienia rozsianego

Mariusz Stasiołek, Marcin Mycko, Krzysztof Selmaj

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest postępującym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Mechanizmy leżące u podstaw rozsianych zmian demielinizacyjnych charakterystycznych dla tej choroby nie zostały jak dotąd w pełni poznane. Uważa się, że w podatności na wystąpienie SM duże znaczenie ma skomplikowane podłoże genetyczne, najprawdopodobniej różniące się w poszczególnych populacjach. Za jeden z kluczowych składników procesu patologicznego uznaje się powszechnie układ immunologiczny, a zwłaszcza takie jego składowe, jak autoreaktywne limfocyty T, komórki o charakterze regulatorowym oraz cytokiny i chemokiny prozapalne. Rozważa się także zaangażowanie czynników środowiskowych w tym wirusów i bakterii, jednak dotąd nie udało się zidentyfikować patogenu związanego bezspornie z występowaniem choroby. Poznanie złożonych mechanizmów chorobowych w SM wymaga dalszych szczegółowych badań, jednak uzyskana dotychczas wiedza pozwala na znacznie lepsze zrozumienie patogenetyki tego schorzenia.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, patogeneza, podłoże genetyczne, immunopatologia

## Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest postępującym demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zmianom w OUN towarzyszą objawy kliniczne w postaci deficytu neurologicznego o różnym nasileniu, którego stała lub skokowa progresja (w zależności od

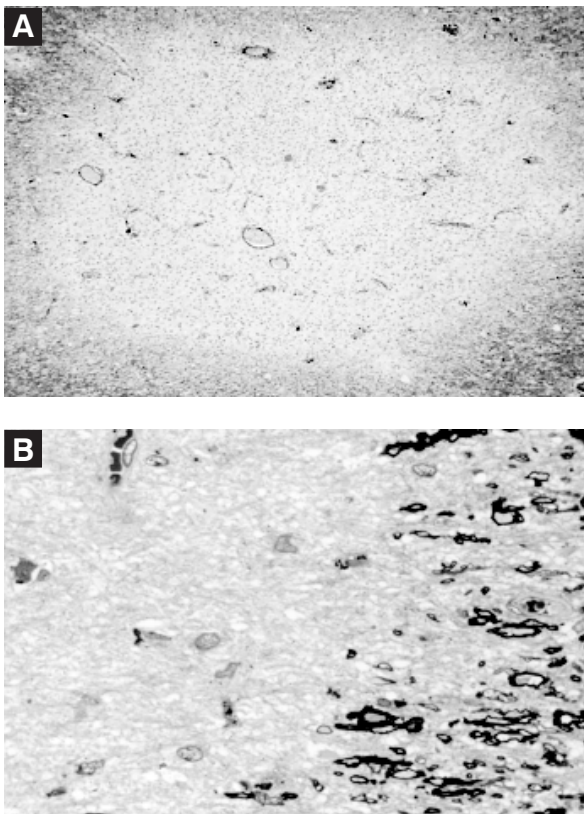
rodzaju przebiegu klinicznego) często prowadzi do inwalidztwa. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze poglądy na temat mechanizmów patogenetycznych SM, wynikające z badań histopatologicznych, epidemiologicznych i genetycznych, jak również z badań nad immunopatologią tej choroby, z uwzględnieniem wyników doświadczeń na modelach zwierzęcych.

## Zmiany morfologiczne

Wykładnikiem morfologicznym toczącego się procesu patologicznego w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego jest uszkodzenie otoczki mielinowej aksonów związane z ogniskiem nacieczenia zapalnego, czyli tak zwana plaka demielinizacyjna. Biorąc pod uwagę dynamikę zmian chorobowych, plaki demielinizacyjne podzielono na aktywne i nieaktywne. Ze względu na zróżnicowane zaawansowanie procesu patologicznego, w grupie plak aktywnych wyróżniono dodatkowo plaki aktywne ostre i aktywne przewlekłe. Obraz mikroskopowy plak aktywnych charakteryzuje się obfitym naciekiem komórkowym, na który składają się liczne monocyty, a także, zlokalizowane głównie wokół naczyń limfocyty T oraz w mniejszej ilości komórki plazmatyczne. Występuje wyraźnie zaznaczona aktywacja mikrogleju oraz cechy aktywnego uszkodzenia osłonek mielinowych (ryc. 1.A). Większość plak aktywnych wykazuje cechy przewlekającego się procesu zapalno-demielinizacyjnego, tworząc aktywne plaki przewlekłe. Charakterystyczny jest koncentryczny rozkład aktywności procesu patologicznego w plakach przewlekłe aktywnych. O ile

**Adres do korespondencji:** dr med. Mariusz Stasiołek  
Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego  
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź  
tel.: +48 (0 42) 678 77 46, faks: +48 (0 42) 678 22 93  
e-mail: mstasiolek@afazja.am.lodz.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 3, 92-98  
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

w rejonie brzeżnym plaki nadal obserwuje się nagromadzenie makrofagów, limfocytów T i komórek plazmatycznych oraz aktywne niszczenie osłonek mielinowych, o tyle rejon centralny pozostaje ubogokomórkowy i pozbawiony cech aktywnych zmian zapalnych, ale z wybitnie nasiloną astrogliozą. Uważa się, że tego typu zmiany mogą utrzymywać się od kilku miesięcy do kilku lat. Po tym czasie ogniska zaczynają nabierać charakteru zmian nieaktywnych, w których nie stwierdza się już nasilonego nacieku zapalnego i aktywnie zachodzącego rozpadu mieliny. Obserwuje się natomiast znaczny zanik oligodendrocytów, całkowitą utratę osłonek mielinowych i znacznie nasiloną astrogliozę (ryc. 1.B). Istotnym składnikiem zmian patologicznych w SM jest również uszkodzenie włókien osiowych neuronów. Cechy uszkodzenia aksonalnego stwierdza się we wszystkich typach plak demielinizacyjnych, począwszy od wczesnych etapów ognisk aktywnych. Część ognisk demielinizacyjnych wykazuje także znamiona procesów od-



**Rycina 1.** Obraz uzyskany pod mikroskopem świetlnym przedstawiający zmiany patologiczne w SM: **A.** Wczesne, zapalne stadium — plaka aktywna ostra, widoczne liczne komórki zapalne, zlokalizowane głównie wokół drobnych naczyń; **B.** Stadium późne — plaka nieaktywna, brak komórek zapalnych, liczne aksony pozbawione mieliny

twórczych. Motorem remielinizacji we wczesnych plakach są przeżywające oligodendrocyty, a w plakach późniejszych — obecne w okolicach plaki komórki prekursorowe, które pod wpływem mediatorów zapalnych rozpoczynają migrację i różnicowanie do oligodendrocytów, a następnie odtworzenie osłonek mielinowych na zachowanych aksonach. Niestety, z niepoznanych dotychczas przyczyn remielinizacja w SM jest prawie zawsze nieprawidłowa i niepełna. Obszary niekompletnej remielinizacji nazywane są „plakami cienia” (*shadow plaques*). Jednak ich charakter pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji.

Ostatnio zaproponowano nową klasyfikację zmian histopatologicznych w SM [1]. Podział ten obejmuje 4 podtypy plak demielinizacyjnych, a jego podstawą są różnice w zakresie struktury i umiejscowienia plaki, ekspresji białek mielinowych oraz rodzaju uszkodzenia osłonki mielinowej. Typy I i II plaki charakteryzują się dobrze odgraniczonymi obszarami aktywnej demielinizacji skoncentrowanymi wokół małych naczyń żylnych, intensywną infiltracją przez makrofagi oraz dużym stopniem uszkodzenia oligodendrocytów w obszarze aktywnej demielinizacji. Jednak w obszarach nieaktywnych obserwuje się odnowę oligodendrocytów i toczący się proces remielinizacji. Zarówno w typie I, jak i II dochodzi do zmniejszenia gęstości aksonów, a ponadto obecne są oznaki ich ostrego uszkodzenia. Natomiast jedynie dla typu II charakterystyczne są złogi aktywnych komponentów dopełniacza i immunoglobulin. Plaka typu III cechuje się brakiem ścisłego związku z małym naczyniem żylnym oraz mniej zaznaczonym odgraniczeniem od zdrowej tkanki. Obserwowane w tym typie zmiany ekspresji białek mielinowych oraz w morfologii oligodendrocytów sugerują zachodzący proces apoptozy, przypominający demielinizację na podłożu infekcji wirusowej lub zmian niedokrwiennych. Za podłożem niedokrwiennym przemawiają dodatkowo obserwowane w obrębie plaki typu III cechy zaawansowanych zmian zapalnych endotelium drobnych naczyń. Typ IV demielinizacji, pod względem morfologii i umiejscowienia zmian oraz ze względu na obecność licznych makrofagów, przypomina zmiany typu I i II, jednak w tym typie uszkodzenia utrata oligodendrocytów wydaje się być nieodwracalna. W obszarach nieaktywnych nie obserwuje się ani odnowy oligodendrocytów, ani procesu remielinizacji. Podział na 4 typy patologiczne ma odpowiadać różnym mechanizmom immunologicznym, doprowadzającym do uszkodzenia tkanki w przebiegu SM.

## Podłoże genetyczne

Oprócz zróżnicowania obrazu histopatologicznego stwardnienie rozsiane cechuje się również heterogennym układem zmian stwierdzanych w badaniu rezonansem magnetycznym oraz zróżnicowanym przebiegiem klinicznym. W około 90% przypadków choroba przebiega w postaci zaostrzeń i remisji [(RR, *relapsing-remitting*) RR SM]. Jednak u większości pacjentów z RR SM w późniejszym etapie choroba przybiera postać postępującą. W 10–15% przypadków objawy mają charakter postępujący już od początku zachorowania. Wydaje się, że cechą wspólną różnych postaci SM jest zaangażowanie układu immunologicznego w proces patogenetyczny, natomiast zróżnicowanie przebiegu klinicznego oraz obrazu histopatologicznego wynika, przynajmniej w części, z różnic podłoża genetycznego zarówno w zakresie układu odpornościowego, jak i składowych OUN.

Przypuszcza się, że istnieje swoisty układ genetyczny odpowiedzialny za wystąpienie podatności na SM. W badaniach nad rodzinnymi przypadkami SM wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia i u dwuzygotycznych bliźniaków jest 15–25 razy większe niż w populacji ogólnej. U bliźniąt jednojajowych ryzyko wystąpienia jest 190 razy większe, choć wciąż mimo identycznego genotypu wynosi jedynie 20–35%.

Klasyczne metody badań genetycznych przydatne do badań nad zaburzeniami o charakterze monoallelicznym nie wystarczają do dalszej charakterystyki tła genetycznego SM. Dotychczasowe badania pozwoliły na ustalenie jednego *locus* genu związanego w sposób rzeczywisty z SM. Jest to region kodujący główny układ zgodności tkankowej klasy II (układ HLA klasy II). Za podstawowy allel podatności na występowanie SM uważa się HLA DR1501. Jednak związek ten jest wyraźnie uzależniony od badanej populacji i nie stwierdza się go na przykład w populacjach śródziemnomorskich ani w tak zwanym azjatyckim typie SM, w którym dla odmiany opisano współistnienie podatności na SM z allelem odpowiednio HLA DR 4 i HLA DP5. Istnieją również populacje, w których nie udało się wykazać związku podatności na SM z żadnym z badanych alleli HLA klasy II. Zatem, mimo dobrego udokumentowania roli tego *locus* w tle genetycznym SM, efekt HLA klasy II jest niewielki i zależy od innych czynników genetycznych. Dalsze badania znacznie rozszerzyły listę „podejrzanych” *loci* i przyniosły wiele sugestii dotyczących ich znaczenia funkcjonalnego. Należą do nich geny MBP, ApoE, ICAM1, PTPRC, MHC2TA. Cią-

gle jednak wykryte zależności dotyczą wyselekcjonowanych populacji i na obecnym etapie badań trudno je uznać za związane z podatnością na SM w sposób niezależny od genetycznego tła populacyjnego.

Poznanie pełnej sekwencji ludzkiego DNA oraz najnowsze zdobycze w zakresie technik laboratoryjnych umożliwiają obecnie wprowadzenie badań opierających się na analizie całego genomu. Stwardnienie rozsiane stało się pierwszą chorobą, którą poddano analizie właśnie takiego typu. W projekcie *Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in Europeans* (GAMES) przeprowadzono analizę 6000 wskaźników mikrosatelitarnych w materiale uzyskanym łącznie od blisko 10 000 osób z różnych krajów europejskich. W polskiej części badania przeanalizowano materiał genetyczny uzyskany od 787 osób (pacjentów z SM i osób zdrowych), w tym między innymi od rodziców pacjentów z SM. Uzyskane wyniki pozwoliły na charakteryzację 5 *loci* o największym związku z podatnością na wystąpienie SM w populacji polskiej. *Loci* te znajdują się w regionach 2p16, 3p13, 6p21, 7p22 i 15q26. Z wyjątkiem *locus* zlokalizowanego w obrębie chromosomu 6., związanego z genami HLA klasy II, ujawnione regiony nie były wcześniej łączone z podatnością na SM, a znajdujące się w ich obrębie geny kodują cząsteczki o potencjalnym znaczeniu w patogenezie SM, jak na przykład gen CARD 11 związany z procesem apoptozy [2].

Innym nowatorskim podejściem do problemu podłoża genetycznego SM są badania całościowego profilu transkrypcyjnego genów. Wykorzystuje się w nich genowe mikromacierze umożliwiające jednoczesną analizę transkryptów wszystkich ludzkich genów. Tego typu badania prowadzi się obecnie na materiale uzyskiwanym z krwi obwodowej i OUN pacjentów z SM. Ujawniły one do tej pory związek z procesem chorobowym wielu genów zaangażowanych między innymi w aktywację i ekspansję limfocytów T oraz apoptozę [3].

Uważa się, że nowe metody analizy genetycznej SM nie tylko przyspieszą poznanie mechanizmów patogenetycznych, ale również umożliwią opracowanie lepszych metod diagnostycznych oraz pomogą w przewidywaniu naturalnego przebiegu choroby i odpowiedzi na potencjalną terapię [4].

## Czynniki środowiskowe

Obserwacje na temat występowania SM u bliźniąt, z jednej strony, w sposób jednoznaczny potwierdzają istnienie tła genetycznego, z drugiej jednak — implikują zaangażowanie w patogenezę SM

dotychczasowych niegenetycznych czynników zewnętrznych. Badania nad występowaniem SM u dzieci adoptowanych przez rodzinę obciążoną tym schorzeniem wykluczyły raczej wpływ środowiska rodzinnego na zwiększenie ryzyka choroby. Istnieją natomiast dane na temat roli hormonów płciowych w patogenezie SM. Kobiety zapadają na to schorzenie około 2 razy częściej. Charakterystyczne jest wyciszenie aktywności choroby w czasie ciąży oraz przyspieszenie progresji po jej zakończeniu i nasilenie objawów w trakcie menstruacji. W badaniach prowadzonych zarówno wśród pacjentów z SM, jak i w doświadczeniach na modelu zwierzęcym wykazano korelację między stężeniami estrogenów, progesteronu i testosteronu a przebiegiem klinicznym, co jednak wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Specyficzny rozkład geograficzny zapadalności na SM wskazuje, że znaczenie ma wpływ czynników środowiska zewnętrznego na podatność na wystąpienie choroby. Stwierdzono, że do 15. roku życia migracja między regionami o różnej częstości SM powoduje zmianę ryzyka wystąpienia tej choroby. Osoby migrujące po przekroczeniu tego progu wiekowego utrzymują ryzyko charakterystyczne dla miejsca, z którego pochodzą. Ta obserwacja sugeruje, że największy wpływ czynników zewnętrznych występuje przed okresem dojrzewania. Do tej pory nie udało się sprecyzować, jakie składniki środowiska mogą przyczyniać się do wystąpienia SM. Ze względu na największą częstość choroby w krajach zlokalizowanych na dużych szerokościach geograficznych, zwykle uprzemysłowionych i o dużym poziomie rozwoju ekonomicznego, zakłada się, że na różnice w ryzyku zachorowania na SM mogą wpływać odpowiednio: czynniki klimatyczne i znacznie ograniczona lub opóźniona ekspozycja na powszechne patogeny dziecięce. Wyzwalanie zmian prowadzących do rozwoju demielinizacji w OUN przypisuje się także infekcji nieznanym czynnikiem zakaźnym. W badaniach nad potencjalnymi czynnikami infekcyjnymi w SM skoncentrowano się przede wszystkim na patogenach wykazujących neurotropizm i zdolnych do wywoływania przewlekłych infekcji. Cechy takie posiadają wirusy z grupy *Herpes*. Szczególną uwagę zwrócono na kilku jej przedstawicieli: HHV-6, EBV, HSV-1, HSV-3. Do tej pory nie udało się jednak w sposób bezsporny udowodnić ich związku przyczynowego z SM. Odnosi się to także do badań nad patogenami z grupy retrowirusów (MSRV, *multiple sclerosis associated retrovirus*; retowirus związany ze stwardnieniem rozsianym), koronawirusów czy wirusa *polyoma JC*.

Również początkowe doniesienia na temat obecności wewnątrzkomórkowej bakterii *Chlamydia pneumoniae* w tkance mózgu oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z SM nie znalazły potwierdzenia w dalszych badaniach. Brak bezspornych dowodów na obecność latentnej infekcji w mózgach chorych na SM nie wyklucza udziału czynnika zakaźnego we wczesnych etapach powstawania odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenowi/antygenom ulegającym ekspresji w OUN. Bierze się pod uwagę dwa podstawowe mechanizmy, na drodze których czynnik infekcyjny może potencjalnie brać udział w inicjacji procesu patologicznego w SM. Pierwszy to mimikra molekularna, czyli zjawisko aktywacji limfocytów specyficznych dla własnych antygenów przez podobne do nich pod względem sekwencji i/lub struktury produkty pochodzące z patogenów. Drugim możliwym mechanizmem jest aktywacja autoreaktywnych limfocytów T przez niespecyficzny proces toczący się w ich sąsiedztwie, tak zwany *bystander activation*. Aktywacja ta może być wynikiem działania wytwarzanych w trakcie odpowiedzi na infekcję cytokin, superantygenów oraz ligandów receptorów rozpoznających produkty patogenów, w tym zwłaszcza receptorów z rodziny *Toll*. Innym wytłumaczeniem zjawiska *bystander activation* może być uwolnienie przez proces obronny autoantygenów, które w normalnej sytuacji pozostają niedostępne dla układu odpornościowego.

Ostatnio wykazano również, że jedno z białek kodowanych przez stanowiące około 8% genomu endogenne ludzkie retrowirusy (HERV, *human endogenous retroviruses*) ulega zwiększonej ekspresji w aktywnych plakach. Białko to, nazywane syn-cytyną, powoduje zwiększone wydzielanie aktywnych rodników tlenowych, które uszkadzają oligodendrocyty [5].

## Immunologia

Bez względu na rodzaj czynnika inicjującego pierwotne zmiany w stwardnieniu rozsianym, obserwacje patomorfologiczne sugerują, że przedmiotem reakcji immunologicznej w SM jest oligodendrocyt — komórka odpowiedzialna za wytwarzanie osłonki mielinowej wokół aksonu. Z tego względu do grupy potencjalnych autoantygenów prowokujących niekontrolowany rozwój odpowiedzi immunologicznej zakwalifikowano przede wszystkim składniki osłonki mielinowej. Niektóre z białek mielin są obecne w ziarnistościach naciekających ognisko chorobowe makrofagów i aktywowanego mikrogleju. Spośród nich szczególnie dużą immu-

nogenność wykazują: białko zasadowe mieliny (MBP, *myelin basic protein*), białko proteolipidowe mieliny (PLP, *myelin proteolipid protein*), glikoproteina związana z mielina (MAG, *myelin associated glycoprotein*), glikoproteina mieliny i oligodendrocytów (MOG, *myelin oligodendrocyte glycoprotein*),  $\alpha\beta$ -kryształina. Zastosowanie tych białek (zwłaszcza MBP, PLP i MOG) do immunizacji zwierząt laboratoryjnych doprowadziło do powstania autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*) — choroby wykazującej znaczne podobieństwo do stwardnienia rozsianego pod względem zmian patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym i objawów klinicznych (tab. 1).

Mimo pewnych ograniczeń wynikających z różnic gatunkowych oraz ze sposobu wywoływania, EAE uznaje się za jeden z najlepszych modeli zwierzęcych SM. Dostępna wiedza na temat mechanizmów demielinizacji na podłożu autoimmunologicznym pochodzi w znacznej mierze z badań nad EAE, a obserwacje doświadczalne w wielu wypadkach potwierdzano w badaniach pacjentów z SM.

Powstawanie ognisk patologicznych w EAE wiąże się z limfocytami CD4+ specyficznymi dla zastosowanego do immunizacji peptydu. Komórki te po uprzedniej restymulacji odpowiednim peptydem są w stanie „przenieść” chorobę do naiwnego, czyli nie poddanego immunizacji zwierzęcia, wywołując tak zwane *transfer EAE*. U człowieka limfocyty CD4+ są istotnym składnikiem nacieków zapalnych obecnych w OUN u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Są one także obecne w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych. Również podłożo genetyczne podatności na wystąpienie SM związane z antygenami MHC klasy II, wskazuje na rozpoznające antygen w kontekście MHC klasy II limfocyty CD4+, jako komórki potencjalnie zaangażowane w proces patologiczny. Jednak, specyficzne dla różnorodnych antygenów mieliny i oligodendrocytarnych limfocyty CD4+ są obecne we krwi obwodowej zarówno pacjentów z SM, jak i osób zdrowych. Zjawisko to tłumaczy się różnicami funkcjonalnymi autoreaktywnych limfocytów CD4+ oraz zaburzeniami mechanizmów tolerancji obwodowej. Uważa się, że w SM dochodzi do zaburzenia równowagi między dwoma rodzajami reakcji immunologicznej: typem Th1 — medionowanym przez limfocyty T pomocnicze (Th) typu 1 i wydzielane przez nie cytokiny: interleukinę 2 (IL-2, *interleukin 2*), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , *interferon  $\gamma$* ), LT- $\alpha$  oraz typem Th2 — medionowanym przez limfocyty Th2 i wydzielane przez nie cytokiny: IL-4, IL-5, IL-13. Wykazano, że w SM specyficzne dla antygenów mieliny limfocyty T CD4+ wykazują wyraźnie większe przesunięcie profilu reakcji w kierunku Th1 niż u osób zdrowych. Dodatkowo udało się zaobserwować pozytywną zależność między ciężkością przebiegu klinicznego SM a profilem Th1 odpowiedzi autoreaktywnych limfocytów T CD4+. Przesunięcie równowagi immunologicznej w kierunku Th2 uważa się za korzystne w SM i jest jednym z mechanizmów dostępnej obecnie terapii immunomodulującej. Drugą postulowaną różnicą funkcjonalną autoreaktywnych limfocytów T CD4+ jest występowanie w SM puli komórek o wysokim powinowactwie do antygenów mieliny, natomiast u osób zdrowych jedynie komórki o niskim powinowactwie unikają delecji w grasicy. Zwraca się również uwagę na różnice w zakresie wrażliwości na kostymulację oraz podatności na apoptozę.

Oprócz nieprawidłowości dotyczących bezpośrednio autoreaktywnego limfocyta CD4+ bierze się również pod uwagę obecność w SM zaburzeń mechanizmów tolerancji obwodowej. W badaniach

Tabela 1. Porównanie objawów klinicznych oraz immunopatologicznych w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) i autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*)

Objawy kliniczne	Rzuty i remisje	Porażenie ruchowe	Ataksja	Zaburzenia widzenia
SM	+	+	+	+
EAE	+	+	+	+
<b>Patologia</b>	Limfocyty T CD4+ i CD8+ specyficzne dla Ag mieliny	Przeciwciała anty-Ag mieliny	Złogi składników dopełniacza	Demielinizacja
SM	+	+	+	+
EAE	+	+	+	+

z ostatnich lat wykazano istnienie w SM zaburzeń czynnościowych kilku populacji komórek o charakterze regulacyjnym. Należą do nich komórki NK CD95+, komórki NKT oraz limfocyty T regulatorowe (Tregs) charakteryzujące się wysoką ekspresją receptora IL2 (CD25) oraz czynnika transkrypcyjnego Foxp3. Bardzo interesujące są również doniesienia na temat roli komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cell*) w EAE i SM. W ostatnich latach udowodniono, że jednym z najważniejszych czynników decydujących o typie rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej jest interakcja limfocyt T–komórka dendrytyczna. W badaniach funkcjonalnych wykazano, że DC są nie tylko doskonałymi aktywatorami encefalitogennych limfocytów T używanych do wywoływania *transfer EAE*, ale również same są zdolne do przenoszenia choroby. Na drugim biegunie skomplikowanego układu regulacyjnego znajdują się doniesienia o roli protekcyjnej, jaką komórki dendrytyczne mogą pełnić w EAE w zależności od sposobu podania i warunków dojrzewania *in vitro*. Ze względu na niewielką dostępność ludzkich DC badania nad specyfiką tych komórek w stwardnieniu rozsianym prowadzono przede wszystkim na DC uzyskiwanych w hodowli z monocytów. Wiadomo jednak, że komórki te znajdują się w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z SM. Wykazano również, że mieloidalne DC krwi obwodowej pacjentów z SM wykazują zwiększoną ekspresję powierzchniową prozapalnej chemokiny CCR5 oraz metaloproteinaz [6–8].

Wymienione zaburzenia regulacyjne mogą również wpływać na kolejną populację komórek układu odpornościowego, którą określa się jako prawdopodobny składnik ramienia efektorowego procesu patologicznego w SM — limfocyt CD8+. Rola limfocytów CD8+ w SM nie została do tej pory tak intensywnie zbadana jak w przypadku limfocytów CD4+, ale wiadomo, że znajdują się one w aktywnych płakach nawet w większej ilości niż limfocyty CD4+. Specyficzne dla antygenów mieliny limfocyty CD8+ obecne są również w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi obwodowej chorych z SM. Ponadto, ze względu na fakt, że komórki nerwowe i glejowe (z wyjątkiem mikrogleju) wykazują selektywnie ekspresję MHC klasy I, wydaje się, że limfocyty CD8+ rozpoznające antygen w kontekście MHC I mają w tej sytuacji większe predyspozycje do bezpośredniego ataku. Również badania nad EAE wskazują, że limfocyty CD8+ mogą być w odpowiednich warunkach komórkami przenoszącymi chorobę [9].

Inną populacją limfocytów T o prawdopodobnym znaczeniu patogenetycznym w SM są limfocyty T  $\gamma\delta$ .

Komórki te charakteryzują się zdolnością do rozpoznawania pewnych antygenów niezależnie od MHC oraz bez udziału komórek prezentujących antygen. Wykazano, że limfocyty T  $\gamma\delta$  gromadzą się w ogniskach demielinizacji w SM i EAE. Ich cytotoksyczne działanie w stosunku do oligodendrocytów wiąże się między innymi z reakcją na białka szoku cieplnego [10]. Inny proponowany na podstawie badań nad EAE mechanizm zaangażowania limfocytów T  $\gamma\delta$  w patogenezę SM to modulacja odpowiedzi limfocytów T  $\alpha\beta$  na antygeny mielinowe.

Poza komórkową odpowiedzią immunologiczną, postuluje się również udział odpowiedzi humoralnej w patogenezie SM. Limfocyty B, komórki plazmatyczne i immunoglobuliny są typowym składnikiem ognisk demielinizacji u pacjentów z SM. Charakterystyczny w tej chorobie wzrost stężenia immunoglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym bez towarzyszącego wzrostu tego parametru w surowicy również świadczy o produkcji wewnątrz OUN. Ponieważ immunoglobuliny te wykazują w większości przypadków charakter oligoklonalny, wydaje się, że pochodzą one z niewielkiej ilości specyficznych dla konkretnych antygenów limfocytów B ulegających ekspansji klonalnej. Niestety, do tej pory nie udało się sprecyzować natury tych antygenów. Sugeruje się, że mogą do nich należeć zarówno produkty białkowe, w tym związane z mielina, oligodendrocytami (MBP, PLP, MOG, MAG) i neuronami, jak również lipidy, kwasy nukleinowe, a także antygeny bakteryjne i wirusowe [11]. Dyskusyjne pozostaje, czy wspomniane elementy odpowiedzi humoralnej są integralnym elementem procesu patologicznego, czy też ulegają przypadkowej aktywacji wskutek toczącego się procesu zapalnego. Potencjalnie, limfocyty B mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen, a zarazem dostarczających sygnałów kostymulujących autoreaktywnym limfocytom T. Również produkowane w OUN przeciwciała mogą przyczyniać się do rozwoju procesu chorobowego poprzez opsonizację i/lub aktywację składników dopełniacza.

Cytokiny i chemokiny są kluczowymi składnikami każdego rodzaju reakcji immunologicznej. Charakteryzuje je bardzo duże zróżnicowanie, szerego i zależna od środowiska reakcji funkcja oraz skomplikowany wzorzec ekspresji receptorów, często o zróżnicowanym powinowactwie i specyficzności. Końcowy efekt działania poszczególnych mediatorów zapalenia powinien być rozpatrywany jako wykładnik funkcji innych, biorących udział w odpowiedzi immunologicznej niekomórkowych i komórkowych składników układu immunologicznego.

nego. W związku z tym badania nad rolą cytokin i chemokin w SM są często trudne do interpretacji. W części przeprowadzonych badań u pacjentów z SM stwierdzano podwyższone stężenia cytokin prozapalnych we krwi obwodowej [czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), IFN $\gamma$ , IL-12] oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance nerwowej OUN (IL-12, IL-17). Jednak wyniki te często nie znajdowały potwierdzenia w pracach prowadzonych z udziałem innych grup pacjentów. W przypadku cytokin przeciwzapalnych/regulatorowych, takich jak IL-4, IL-10 czy transformujący czynnik wzrostu (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ), również nie uzyskano spójnych wyników co do ekspresji u pacjentów z SM. Najprawdopodobniej zróżnicowany poziom równowagi między cytokinami zapalnymi, przeciwzapalnymi i regulatorowymi należy tłumaczyć różnymi etapami procesów patologicznych i naprawczych w poszczególnych grupach pacjentów [12].

W grupie chemokin szczególną uwagę zwrócono na wzrost stężenia CXCL10 i równoległy spadek CCL2 w płynie mózgowo-rdzeniowym w trakcie rzutu SM. Zaobserwowano również zwiększone stężenie CCL5 w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM. W przypadku receptorów chemokinowych najbardziej wiarygodne wydają się wyniki dotyczące wzmożonej ekspresji CCR5. Receptor ten uważa się za charakterystyczny dla komórek o profilu Th1, a jego wzmożoną ekspresję wykryto u pacjentów z SM zarówno we krwi obwodowej, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz naciekach zapalnych OUN. Poza tym z naciekami zapalnymi w ogniskach demielinizacji wiąże się również obecność na różnych typach komórek receptorów CCR1, CCR2, CCR3 oraz CXCR3 [13].

### Podsumowanie

Zebrane w niniejszym artykule informacje ukazują, jak bardzo skomplikowanym problemem

medycznym pozostaje SM. W rozwikłanie patogeny tej choroby zaangażowano wyrafinowane metody badawcze z różnorodnych dziedzin nauki — począwszy od epidemiologii poprzez patologię i wirusologię, aż po najnowsze zdobycze genetyki i immunologii. W wyniku tych szeroko zakrojonych działań nie udało się, jak dotąd, poznać etiologii SM ani też szczegółowo określić całości procesu patologicznego, uzyskano jednak olbrzymią wiedzę, która powoli znajduje zastosowanie w projektowaniu coraz skuteczniejszych metod leczenia.

### PIŚMIENNICTWO

1. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002;104, 168–171.
2. Bielecki B., Mycko M.P., Tronczynska E. i wsp. A whole genome screen for association in Polish multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2003; 143: 107–111.
3. Achiron A., Gurevich M., Friedman N. i wsp. Blood transcriptional signatures of multiple sclerosis: unique gene expression of disease activity. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 410–417.
4. Ibrahim S.M., Gold R. Genomics, proteomics, metabolomics: what is in a word for multiple sclerosis? *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 231–235.
5. Antony J.M., van Marle G., Opii W. i wsp. Human endogenous retrovirus glycoprotein-mediated induction of redox reactants causes oligodendrocyte death and demyelination. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 1088–1095.
6. Takahashi K., Aranami T., Endoh M., i wsp. The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 1917–1927.
7. Demoulin T., Gachelin G., Bequet D. i wsp. A biased Valpha24+ T-cell repertoire leads to circulating NKT-cell defects in a multiple sclerosis patient at the onset of his disease. *Immunol. Lett.* 2003; 90: 223–228.
8. Vigiotta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L., i wsp. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 971–979.
9. Crawford M.P., Yan S.X., Ortega S.B. i wsp. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood* 2004; 103: 4222–4231.
10. Selmaj K., Brosnan C.F., Raine C.S. Colocalization of lymphocytes bearing gamma delta T-cell receptor and heat shock protein hsp65+ oligodendrocytes in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 6452–6456.
11. Genain C.P., Cannella B., Hauser S.L., i wsp. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat. Med.* 1999; 5: 170–175.
12. Selmaj K., Raine C.S., Cannella B. i wsp. Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 949–954.
13. Sospedra M., Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev. Immunol.* 2005, 23, 683–747.