

Heterogenność etiopatogenezy stwardnienia rozsianego w kontekście danych klinicznych, immunohistochemicznych, autopsyjnych oraz aktualnych możliwości terapeutycznych

Łukasz Rzepiński, Zdzisław Maciejek

Klinika Neurologiczna 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną i neurozwyrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o złożonej etiologii. W przeszłości postulowano różnorodne teorie patogenezy tej choroby, uwzględniając między innymi koncepcję naczyniową, infekcyjną, toksyczną, metaboliczną, alergiczną, a ostatecznie — autoimmunologiczną. Obecnie przyjmuje się, że zachorowanie na SM jest wynikiem współistnienia podatności genetycznej organizmu do określonej reakcji immunologicznej przeciwko antygenom OUN gospodarza, w odpowiedzi na czynniki środowiskowe. Duża heterogenność naturalnego przebiegu choroby oraz zależna od wariantu klinicznego odpowiedź na stosowane leczenie sugeruje jednak odmienną patogenezę poszczególnych postaci SM. Przytaczany najczęściej schemat rozwoju choroby oparty na modelu eksperymentalnego, autoimmunologicznego zapalenia mózgu oraz rdzenia kręgowego, ma coraz więcej ograniczeń i jedynie częściowo przedstawia immunopatogenezę stwardnienia rozsianego, głównie postaci rzutowo-remisyjnej. Postać pierwotnie postępująca jest skąpo reprezentowana w tym modelu, a w jej rozwoju stwierdza się dominującą rolę wrodzonych cech układu odpornościowego. Wraz z postępem badań eksperymentalnych oraz pojawieniem się nowych możliwości farmakoterapii ustalono,

że poza postulowaną wcześniej dominującą rolą limfocytów T, istotne znaczenie w immunopatogenezie stwardnienia rozsianego odgrywa odpowiedź humoralna, a udział zarówno wrodzonych, jak i nabytych właściwości układu odpornościowego jest różny w wariantach rzutowo-remisyjnym i pierwotnie postępującym choroby. W niniejszym artykule przedstawiono podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat etiopatogenezy stwardnienia rozsianego, z uwzględnieniem odrębności poszczególnych postaci choroby oraz informacji pozyskanych dzięki zastosowaniu różnych form farmakoterapii.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (1), 1–9

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, immunopatogeneza, odporność wrodzona i nabyta

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest heterogenną, demielinizacyjno-neurozwyrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym. W przebiegu choroby dochodzi do różnoczasowego powstawania rozsianych ognisk demielinizacji oraz zwyrodnienia w istocie białej i szarej OUN. Ostateczną konsekwencją procesu chorobowego jest zróżnicowany pod względem przebiegu i wariantu klinicznego postęp niepełnosprawności, a także narastanie deficytów funkcji poznawczych. Szczyt zapadalności na stwardnienie rozsiane przypada na okres między 20. a 40.

Adres do korespondencji: dr n. med. Łukasz Rzepiński

Klinika Neurologiczna 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ

ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz

tel. 52 378 61 46, faks 52 378 61 47

e-mail: luk.rzepinski@gmail.com

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (1): 1–9

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2018 Via Medica

rokiem życia, co powoduje, że schorzenie to jest najczęstszą, nieurazową przyczyną niepełnosprawności młodych dorosłych [1–3]. Na świecie żyje ponad 2,5 miliona osób z rozpoznaniem SM, z czego blisko 600 tysięcy stanowią mieszkańcy Europy [4]. W przeszłości przedstawiano różnorodne teorie patogenezy stwardnienia rozsianego, poczynając od koncepcji naczyniowej, poprzez infekcyjną, toksyczną, metaboliczną, alergiczną, a na obecnie obowiązującej koncepcji autoimmunologicznej kończąc. Początkowe próby farmakoterapii z zastosowaniem żelaza, strychniny, wina, umiarkowanej aktywności fizycznej, arsenu, azotanu srebra, a także odpoczynku, kwasu acetylosalicylowego czy fibrolizyny, nie okazały się skuteczne [5–7]. Dopiero w latach 50. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie kortykotropiny w leczeniu rzutów SM. W latach 80. XX wieku rozpoczęto stosowanie innych kortykosteroidów, początkowo prednizon doustnie, a następnie dożylnie metyloprednizon [8]. Wysoka skuteczność podawania kortykosteroidów w leczeniu rzutów choroby stała się jednym z dowodów potwierdzających autoimmunologiczną koncepcję etiopatogenezy stwardnienia rozsianego, a wprowadzone w kolejnych latach leczenie immunomodulacyjne w istotny sposób przyczyniło się do lepszego jej zrozumienia.

Heterogenność naturalnego przebiegu SM

W naturalnym przebiegu stwardnienia rozsianego wyróżnia się postać rzutowo-remisyjną (55–59%), wtórnie postępującą (27–31%), pierwotnie postępującą (9–20%) z podtypem postępującym z rzutami (6%) oraz łagodną (5–20% chorych) [9, 10]. W piśmiennictwie spotyka się również opisy ostrej postaci SM, w której zgon pacjenta następuje w ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów choroby [11].

Poszczególne warianty kliniczne choroby różnią się wiekiem wystąpienia objawów oraz ich charakterem, morfologią i rozmieszczeniem zmian stwierdzanych w badaniu rezonansu magnetycznego, a przede wszystkim dynamiką narastania niepełnosprawności. Różnorodność obrazu klinicznego oraz radiologicznego stwierdza się także w zakresie tej samej postaci choroby. Z tego powodu w 2014 roku opracowano propozycję udoskonalenia dotychczasowej klasyfikacji wariantów klinicznych SM. Zgodnie z ustalonym konsensusem ekspertów [12], zaproponowano między innymi:

- podział postaci rzutowo-remisyjnych oraz postępujących SM na aktywne, nieaktywne lub o nieokreślonej aktywności ze względu na objawy kliniczne (rzuty choroby i/lub postęp niepełnosprawności) oraz obraz rezonansu magnetycznego (nowe i/lub wzmacniające się ogniska demielinizacji, powiększenie uprzednio opisywanych ognisk);
- włączenie podtypu postępującego z rzutami w spektrum aktywnej postaci pierwotnie postępującej, w której po pierwszym okresie stopniowego narastania deficytów neurologicznych mogą pojawić się wyraźne zaostrzenia choroby;
- zachowanie ostrożności przy definiowaniu łagodnych oraz agresywnych postaci SM.

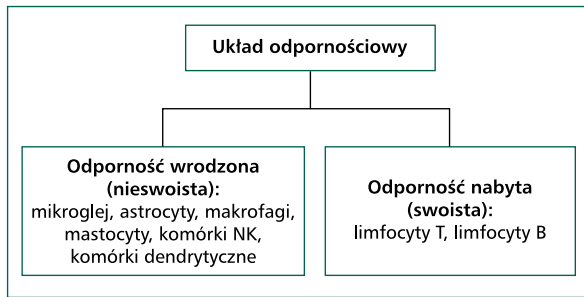
Tak duża heterogenność przebiegu SM jest konsekwencją odmiennej etiopatogenezy, która może być zróżnicowana nawet w zakresie tego samego wariantu klinicznego choroby. Przytaczany najczęściej model immunopatogenezy SM oparty na eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*) ma kilka poważnych ograniczeń:

- jest modelem zwierzęcym (najczęściej do badań używane były myszy, szczury, świnki morskie oraz małpy);
- opisuje reakcje immunologiczne zachodzące w odpowiedzi na ingerencję badacza (immunizacja przy użyciu antygenów mieliny podawanych podskórnie lub poprzez podanie autoreaktywnych limfocytów T CD4+);
- dominującą rolę odgrywają w nim limfocyty T;
- jedynie częściowo obrazuje patogenezę stwardnienia rozsianego, głównie postaci rzutowo-remisyjnej [13, 14].

Rola odporności wrodzonej i nabytej w immunopatogenezie SM

Zachorowanie na stwardnienie rozsiane jest wynikiem współistnienia podatności genetycznej na określoną reakcję układu immunologicznego przeciwko własnym antygenom, w odpowiedzi na czynniki środowiskowe [15]. Odpowiedź immunologiczna przeciwko antygenom własnego układu nerwowego obejmuje składowe zarówno wrodzonych, jak i nabytych właściwości układu odpornościowego.

Odporność wrodzona (nieswoista) jest filogenetycznie starszym mechanizmem obronnym, który stanowi pierwszą linię obrony wobec czynników infekcyjnych lub komórek nowotworowych, a także ukierunkowuje działanie nabytych właś-



Rycina 1. Układ odpornościowy — odporność wrodzona i nabyta; NK (*natural killers*) — komórki naturalnej cytotoksyczności

ciwości układu odpornościowego przez produkcję swoistych cytokin. Wykorzystuje ona właściwości i działanie astrocytów, komórek dendrytycznych, mastocytów, komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*), jednak z punktu widzenia patogenezy stwardnienia rozsianego najbardziej istotne są mikroglej oraz makrofagi [16] (ryc. 1). Mikroglej wywodzi się z prymitywnych szpikowych komórek progenitorowych pęcherzyka żółtkowego, które w trakcie rozwoju embrionalnego uległy migracji do OUN [17]. Komórki mikrogleju odgrywają kluczową rolę nie tylko w odpowiedzi zapalnej, ale również uczestniczą w utrzymaniu homeostazy OUN. Z kolei makrofagi powstają z monocytów krwi obwodowej, które przenikają do OUN w przebiegu ostrej reakcji zapalnej. Makrofagi mogą wykazywać działanie prozapalne (typ M1) lub poprzez działanie immunoregulacyjne ułatwiać procesy remielinizacji (typ M2) [18].

Odporność nabyta (swoista) wykorzystuje właściwości i działanie limfocytów T i B, zawierających na swojej powierzchni specyficzne antygenowo receptory. Wśród limfocytów T wyróżnia się dwie zasadnicze podklasy komórek: pomocnicze (CD4+) oraz cytotoksyczne (CD8+). W patogenezie SM szczególne znaczenie odgrywają limfocyty wykazujące reaktywność wobec antygenów OUN gospodarza. Autoreaktywne limfocyty powstają w odpowiedzi na obcy antygen (najczęściej pochodzenia infekcyjnego), którego budowa jest zbliżona do struktury antygenowej gospodarza (mechanizm mimikry molekularnej). Większość autoreaktywnych limfocytów ulega degradacji w grasicy, jednak pewna ich pula pozostaje w obwodowych narządach limfatycznych. Dzięki kontroli przez limfocyty T CD4+ wykazujące ekspresję czynnika transkrypcyjnego Foxp3, limfocyty autoreaktywne nie wywołują wielonarządowej reakcji autoimmunologicznej.

Z kolei obecność prawidłowo funkcjonującej bariery krew–mózg utrudnia ich przeniknięcie do OUN [16, 19]. W klasycznym ujęciu to właśnie reaktywne wobec antygenów mieliny gospodarza limfocyty (głównie komórki T pomocnicze), będące elementem odporności nabytej i ulegające pierwotnej aktywacji poza OUN, po przeniknięciu przez barierę krew–mózg ulegają ponownej aktywacji i zapoczątkowują demielinizację włókien nerwowych. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają komórki prezentujące antygen w OUN, które aktywują przy udziale molekuł antygeny zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) klasy II limfocyty T CD4+. Z kolei aktywacja limfocytów CD8+ odbywa się za pośrednictwem molekuł HLA klasy I, które są obecne na wszystkich komórkach jądrowych organizmu. Biorąc pod uwagę proces neurozwyrodnieniowy w przebiegu SM, to właśnie uszkodzenie kluczowych dla funkcjonowania OUN komórek jądrowych, takich jak neurony, oligodendrocyty oraz astrocyty, odpowiada za największy postęp niepełnosprawności pacjentów [16, 20].

Wpływ czynników genetycznych i środowiskowych na immunopatogenezę SM

Predyspozycja genetyczna do rozwoju SM ma podłoże wielogenowe. Ryzyko zachorowania na SM zwiększa występowanie następujących alleli układu zgodności tkankowej klasy II: DRB1*1501, DRB1*0301 i DRB1*1303. Z kolei ekspresja allelu A2 HLA klasy I zmniejsza ryzyko choroby. W odniesieniu do odporności nabytej zidentyfikowano ponad 200 wariantów polimorfizmu pojedynczych nukleotydów, które mogą mieć wpływ na większą predyspozycję do zachorowania na SM. W zdecydowanej większości są one związane z wpływem na produkcję cytokin, receptorów cytokinowych, czynników transkrypcyjnych oraz molekuł adhezyjnych [16, 21–24]. Jeżeli chodzi o odporność wrodzoną, w przypadku 22% *loci* genów zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia SM stwierdzono również większe ryzyko zachorowania na inne choroby układowe, w tym reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycę oraz autoimmunologiczne choroby tarczycy. Z kolei najbardziej znaczący genetyczny czynnik ryzyka wystąpienia SM, tj. allel DRB1*1501 HLA klasy II, nie wiązał się z większym ryzykiem zachorowania na inne schorzenia uwarunkowane autoimmunologicznie, co wskazuje na jego związek z procesami autoagresji ograniczonymi do OUN [16].

Wpływ czynników środowiskowych na rozwój choroby potwierdza jej współwystępowanie u bliźniąt jednojajowych jedynie w 15–25% przypadków [25]. Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko zachorowania na SM zalicza się: przebytą infekcję wirusem Epsteina-Barr, otyłość w okresie młodzieńczym, palenie tytoniu oraz niski poziom witaminy D w surowicy [26].

Immunopatogeneza SM

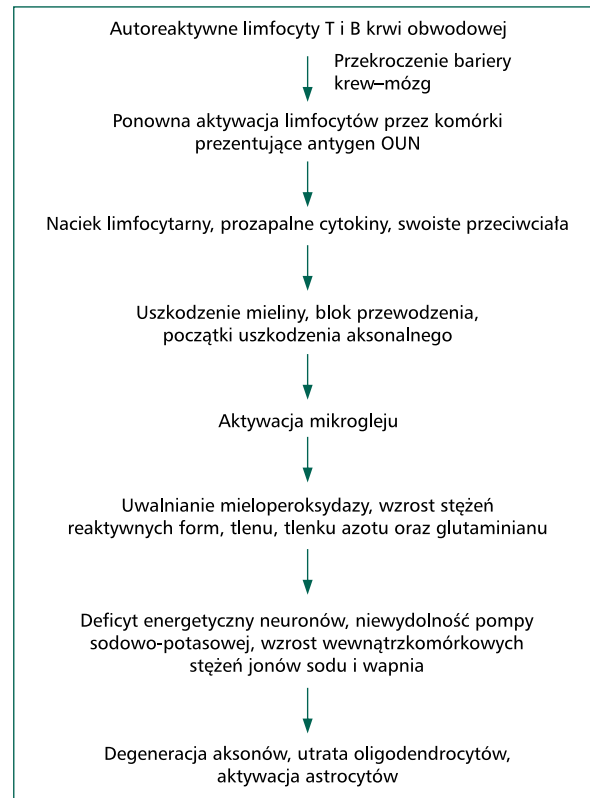
Patomechanizm SM polega na powstawaniu rozszaniach ognisk pierwotnej demielinizacji oraz procesie neurozwyrodnieniowym w zakresie istoty szarej i białej OUN [1]. Jak dotąd, nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny, a także mechanizmu swoistej dla schorzenia odpowiedzi immunologicznej oraz zmian neurozwyrodnieniowych. Większość informacji na temat immunopatogenezy SM pochodzi z badań nad modelem zwierzęcym eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego [27]. Zapoczątkowanie procesu demielinizacji w EAE jest zależne od aktywacji limfocytów T CD4+ przez antygeny mieliny, takie jak białko zasadowe mieliny, białko proteolipidu oraz glikoproteina mieliny i oligodendrocytów [28–30]. Prezentacja białek mieliny limfocytom T odbywa się za pośrednictwem komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*), w połączeniu z antygenami głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC (*major histocompatibility complex*) klasy II. Kolejnym etapem jest penetracja autoreaktywnych limfocytów T do OUN, w której kluczową rolę odgrywa połączenie obecnych na ich powierzchni integryn z komórkowymi molekułami adhezyjnymi (CAM, *cell adhesion molecules*) endotelium. Szczególnie istotna w tym mechanizmie jest cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) wiążąca się z obecną na powierzchni limfocytów integryną VLA-4 (*very late antigen 4*) oraz P-selektyna, której ekspresja na komórkach śródbłonna wzrasta już we wczesnym okresie zapalenia [31]. Po przekroczeniu bariery krew–mózg autoreaktywne limfocyty T CD4+ ulegają ponownej aktywacji przy udziale APC, których rolę w OUN pełnią komórki dendrytyczne, limfocyty B, monocyty, makrofagi i komórki mikrogleju. W kolejnych etapach limfocyty T pomocnicze ulegają różnicowaniu do podklas wykazujących działanie prozapalne (Th1 i Th17) lub przeciwzapalne (Th2). Wydzielane przez limfocyty Th1 prozapalne cytokiny, takie jak między innymi czynnik martwicy nowotworów

alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interferon gamma (IFN- γ), interleukina 2 (IL-2) wraz z IL-17 wytwarzaną przez limfocyty Th17, doprowadzają do aktywacji komórek mikrogleju, zwiększenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna naczyń mózgowych, aktywacji limfocytów B, napływu oraz aktywacji obwodowych monocytów i makrofagów. Limfocyty B odgrywają złożoną i wciąż nie do końca ustaloną rolę w patogenezie SM. Z jednej strony pełnią rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T i uczestniczą w przekazywaniu obcych antygenów komórkom dendrytycznym. Z drugiej strony mogą wytwarzać potencjalnie swoiste, choć wciąż niezidentyfikowane przeciwciała uczestniczące w immunopatogenezie SM. Z kolei wydzielane przez limfocyty B cytokiny mogą wywierać zarówno działanie prozapalne (TNF- α i limfotoksyna), jak i przeciwzapalne oraz regulatorowe (IL-10). Potwierdzeniem udziału odpowiedzi humoralnej w patogenezie stwardnienia rozsianego jest intratekalna produkcja immunoglobulin klasy G (IgG) [16, 32]. W początkowej fazie formowania ogniska demielinizacji dominującą rolę odgrywa nacieki limfocytarny, natomiast w okresie późniejszym wzrasta odsetek monocytów. Nacieki limfocytarny doprowadza do uszkodzenia mieliny, bloku przewodzenia w strukturalnie niezmienionych aksonach, a w dalszej kolejności — do uszkodzenia aksonalnego [33]. W odpowiedzi na uszkodzenie aksonów dochodzi do aktywacji komórek mikrogleju, które ulegają dalszemu różnicowaniu w kierunku komórek o działaniu neuroprotektynym lub neurozwyrodnieniowym [34]. Neuroprotektynna rola mikrogleju przejawia się procesami remielinizacji, która wraz z redystrybucją kanałów sodowych umożliwia zachowanie przewodzenia impulsu nerwowego w objętych procesem chorobowym aksonach. Proces remielinizacji jest jednak znacząco utrudniany przez aktywację i proliferację astrocytów [33]. Degeneracyjne działanie mikrogleju polega na uwalnianiu mieloperoksydazy, która podtrzymuje kaskadę zapalną w ognisku demielinizacji oraz wywołuje dalsze uszkodzenie tkanki nerwowej [35]. W wyniku przedłużającego się procesu zapalnego komórki mikrogleju i makrofagi uwalniają reaktywne formy tlenu i tlenu azotu. Substancje te zaburzają prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów, co prowadzi do deficytu energetycznego w neuronach. Bezpośrednim skutkiem tego procesu jest utrudnienie reorganizacji kanałów sodowych, wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu sodu

(wtórny do niewydolności pompy sodowo-potasowej) oraz wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia na skutek wymiany z jonami sodu, uwolnienia komórkowych magazynów wapnia oraz aktywacji kanałów wapniowych zależnych od kwasicy. Jony wapnia aktywują z kolei enzymy proteolityczne, prowadząc do dalszego uszkodzenia aksonów [36–38]. W ostrym okresie zapalenia podkreśla się również rolę glutaminianu, którego stężenie wzrasta w wyniku produkcji przez komórki mikrogleju i makrofagi oraz zmniejszonej degradacji przez oligodendrocyty [39]. Stężenie glutaminianu zwiększa się w aktywnych ogniskach demielinizacji, a pozostaje prawidłowe w ogniskach przewlekłych [40]. Cytotoksyczność glutaminianu jest związana z jego działaniem na swoiste receptory znajdujące się na powierzchni neuronów, oligodendrocytów oraz astrocytów [41]. W wyniku zwyrodnienia neuronów oraz apoptozy oligodendrocytów dochodzi do aktywacji astrocytów, co skutkuje powstawaniem ognisk gliozy [42]. Tak więc, wspólnie z uwalnianymi przez komórki mikrogleju i makrofagi tlenkiem azotu, glutaminianem oraz proteazami, cytokiny prozapalne doprowadzają do demielinizacji, a następnie uszkodzenia aksonalnego neuronów [43, 44] (ryc. 2).

Przedstawiony model patogenezy SM odzwierciedla hipotezę zewnątrzno-wewnętrzny mechanizm choroby i odnosi się w głównej mierze do postaci rzutowo-remisyjnej. Wskazuje on na ścisły związek pomiędzy procesem zapalnym z decydującą rolą odporności nabytej a procesem neurozwyrodnieniowym. Mechanizmem pośredniczącym jest deficyt energetyczny neuronów, będący następstwem zaburzenia funkcji mitochondriów. W tym kontekście wzrasta potencjalna rola stresu oksydacyjnego neuronów w patogenezie stwardnienia rozsianego [45].

Immunopatogeneza postaci postępujących stwardnienia rozsianego jest skąpo reprezentowana w modelu EAN. W tym przypadku może znaleźć uzasadnienie hipoteza wewnątrzno-zewnętrzna, według której pierwotna infekcja OUN lub zaburzenie struktury i funkcji neuronów wywołuje wtórną odpowiedź immunologiczną. Jak do tej pory, nie udało się jednak zidentyfikować czynnika neuronalnego odpowiedzialnego za ten proces [46, 47]. W przypadku postępujących wariantów klinicznych SM decydującą rolę odgrywa zwyrodnienie pozbawionych mieliny aksonów, prowadzące do zmniejszenia objętości ognisk demielinizacji, a następnie zaniku mózgu.

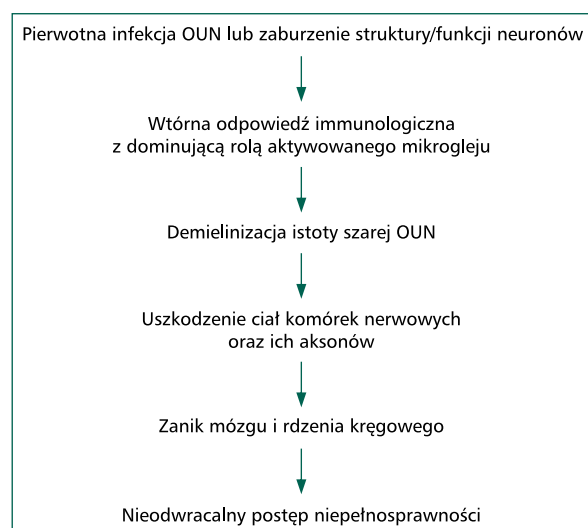


Rycina 2. Schemat immunopatogenezy postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (hipoteza zewnątrzno-wewnętrzna); OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Konsekwencją zwyrodnienia aksonalnego jest postępująca niepełnosprawność pacjentów, której nieodwracalny charakter wynika głównie z niewydolnych mechanizmów remielinizacji [46]. Kolejną, istotną składową patogenezy postępujących postaci SM jest demielinizacja istoty szarej OUN, co powoduje narastanie zaburzeń funkcji poznawczych. Proces ten, obejmujący istotę szarą, powoduje uszkodzenie zarówno ciał komórek nerwowych, jak i aksonów. Zmiany w zakresie istoty szarej nie wykazują istotnej korelacji z rozległością uszkodzenia istoty białej, co może potwierdzać, że podłożem uszkodzenia tych składowych OUN są odmienne procesy patologiczne [48]. Zmiany zachodzące w istocie szarej dotyczą głównie kory mózgowej, a w mniejszym stopniu — kory mózdku, hipokampów, jąder podstawy oraz istoty szarej rdzenia kręgowego. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa aktywacja mikrogleju przez składowe odporności wrodzonej, które poza demielinizacją doprowadzają także do obumierania neuronów. Ze względu na rozległość obszarów demielinizacji wyróżnia się trzy typy zmian korowych. W typie 1

zmiany obejmują podkorową istotę białą i przylegające warstwy kory mózgowej. Typ 2 charakteryzuje się zmianami zlokalizowanymi wokół naczyń i obejmującymi jedynie korę mózgową. W typie 3, który jest najbardziej reprezentatywny dla postaci postępujących SM, zmiany obejmują oponę miękką oraz korę mózgową do jej III lub IV warstwy. Wykazano, że większe nasilenie zmian zapalnych w tej lokalizacji wiązało się z młodszym wiekiem zachorowania, szybszym narastaniem niepełnosprawności oraz bardziej nasiloną demielinizacją kory mózgowej [49, 50]. Zmiany demielinizacyjne w istocie szarej mogą występować również w ostrej lub rzutowej postaci SM z obecnością guzopodobnych ognisk demielinizacji. W tych przypadkach występuje obfity naciek limfocytny w korze mózgowej, który jest nieobecny lub niewielki w postaciach postępujących choroby [51, 52]. W niektórych badaniach opisywano struktury grudkowe bogate w limfocyty B oraz komórki plazmatyczne w zakresie opony miękkiej u pacjentów z wtórnie postępującym SM. Ich obecność wiązała się z młodszym wiekiem zachorowania, większym nasileniem zmian w istocie szarej oraz szybszym narastaniem niepełnosprawności, w porównaniu z chorymi z pierwotnie oraz wtórnie postępującym SM, u których nie stwierdzono grudek limfocytnych [53]. Kolejnym wzorcem uszkodzenia w postępujących postaciach SM jest rozlane występowanie ognisk aktywacji mikrogleju, uszkodzenia aksonalnego oraz wtórnego zaniku w istocie białej i szarej OUN o niezmiennym wyglądzie. W związku z tym ocena zaniku mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) lepiej odzwierciedla procesy rozlanej neurodegeneracji w prawidłowo wyglądającej istocie białej niż ocena łącznej objętości widocznych w tym badaniu ognisk demielinizacji [54]. Prawidłowość tę potwierdza to, że zwyrodnienie aksonów w obszarze rdzenia kręgowego jest zależne od stopnia infiltracji limfocytów T w oponach mózgowo-rdzeniowych, a zanik rdzenia następuje niezależnie od obecności ognisk demielinizacji [55] (ryc. 3).

Niezależnie jednak od akceptowanej teorii patogenezy SM obserwuje się współistnienie demielinizacji i remielinizacji neuronów z procesem neurozwyrodnieniowym, który prowadzi do uszkodzenia aksonów, apoptozy oligodendrocytów oraz gliozy. W zależności od przebiegu klinicznego oraz wariantu choroby nasilenie tych zmian jest zróżnicowane. Kluczowych informa-



Rycina 3. Schemat immunopatogenezy postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego (hipoteza wewnętrzno-zewnętrzna); OUN — ośrodkowy układ nerwowy

cji na ten temat dostarczyły badania biopsyjne mózgów pacjentów z SM. Na podstawie wyników tych badań wyróżniono cztery typy zmian immunopatologicznych w ogniskach demielinizacji. W typach I i II, stanowiących odpowiednio 15% i 58% ocenianych ognisk, stwierdzano wyraźne odgraniczenie obszaru intensywnej demielinizacji związanej z naciekami limfocytów T i makrofagów, zlokalizowanymi wokół drobnych naczyń żylnych. Czynnikiem wyróżniającym typ II była obecność depozytów immunoglobulin (głównie IgG) oraz składników dopełniacza (C9neo) w miejscach uszkodzenia mieliny. Zarówno w typie I, jak i II uszkodzenia była zachowana zdolność do demielinizacji, uwarunkowana zwiększoną liczbą oligodendrocytów w centrum ogniska demielinizacji, zwłaszcza po ustąpieniu ostrego procesu zapalnego. Typ III charakteryzował się obecnością nacieków limfocytów T, makrofagów oraz aktywowanych komórek mikrogleju w ogniskach demielinizacji. Obszary demielinizacji nie dotyczyły neuronów wokół drobnych naczyń żylnych i nie były ostro odgraniczone od otoczenia. W tym typie zmian nie stwierdzono obecności depozytów IgG oraz dopełniacza, obserwowano natomiast utratę oligodendrocytów w mechanizmie apoptozy. W typie IV nacieki zapalne zawierały limfocyty T oraz makrofagi i był zlokalizowany wokół naczyń żylnych. Stwierdzono także znaczną utratę oligodendrocytów niezwiązaną z mechanizmami apoptozy, natomiast nie ujawniono obecności

IgG i C9neo. W typie III i IV obserwowano tylko szczątkową remielinizację lub jej brak. Wzorzec I i II pokrywał się z modelem EAE, przy czym w typie II odnotowano znaczący udział odpowiedzi humoralnej. Typ III uszkodzenia mógł wskazywać na demielinizację w wyniku pierwotnego zaburzenia funkcji oligodendrocytów na skutek infekcji niezidentyfikowanym wirusem lub uszkodzenia toksycznego z wtórną odpowiedzią immunologiczną. W typie IV uwagę zwracało zaburzenie funkcji oligodendrocytów. Typ I i II obserwowano we wszystkich postaciach klinicznych choroby, typ III głównie w przebiegu ostrej i rzutowo-remisyjnej postaci SM. Typ IV stwierdzono jedynie u 3 pacjentów z pierwotnie postępującym przebiegiem choroby [56].

Odrębności immunopatogenezy a farmakoterapia SM

W związku z odmienną etiopatogenezą wyodrębnionych wariantów klinicznych SM wymagają one odmiennego postępowania terapeutycznego. Preparaty immunomodulacyjne stosowane w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej, które wpływają głównie na limfocyty T obwodowego układu odpornościowego, okazały się nieskuteczne w postaci pierwotnie postępującej SM. W 1993 roku Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła interferon beta jako pierwszy lek redukujący częstość rzutów stwardnienia rozsianego [57]. Mimo wielokierunkowego mechanizmu działania polegającego na ograniczaniu aktywacji oraz proliferacji limfocytów T, zmniejszeniu penetracji limfocytów T przez barierę krew-mózg, hamowaniu wydzielania cytokin prozapalnych, zwiększaniu wydzielania cytokin przeciwzapalnych oraz zmniejszaniu aktywności metaloproteinaz macierzy, interferon beta nie był skuteczny w leczeniu postaci pierwotnie postępującej SM [58, 59]. Nieskuteczny w leczeniu tej postaci choroby okazał się również inny preparat immunomodulacyjny o działaniu wielokierunkowym — octan glatirameru, który reguluje aktywność komórek prezentujących antygen oraz stymuluje różnicowanie limfocytów Th1 do Th2. Z kolei limfocyty Th2 po wnikięciu do OUN zwiększają wydzielanie cytokin przeciwzapalnych [60]. Co ciekawe, oba wyżej wymienione preparaty nie wykazywały również efektu terapeutycznego w postaci rzutowo-remisyjnej SM z wysoką aktywnością choroby. Bardziej skuteczne w tej sytuacji okazały się leki wpływające wybiórczo na transport limfocytów.

Należy do nich fingolimod, którego mechanizm działania polega na odwracalnej internalizacji receptora sfingozyno-1-fosforanu na powierzchni limfocytów T, co skutkuje ich zatrzymaniem w węzłach chłonnych, a także natalizumab — przeciwciało monoklonalne przeciwko zlokalizowanej na powierzchni leukocytów podjednostce $\alpha 4$ receptora VLA-4, której zablokowanie utrudnia przechodzenie limfocytów i monocytów przez barierę krew-mózg [61–63]. Dość szybko okazało się jednak, że ani fingolimod, ani natalizumab nie są skuteczne w leczeniu postaci pierwotnie postępującej. Kolejny preparat zmniejszający aktywność choroby w postaci rzutowo-remisyjnej, to fumaran dimetylu, którego główny mechanizm działania polega na ograniczaniu stresu oksydacyjnego poprzez wzrost ekspresji genów zależnych od czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (*nuclear erythroid 2-related factor*). Także i ten lek nie znalazł zastosowania w postaci pierwotnie postępującej, podobnie jak alemtuzumab, czyli humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD52, powodujące długotrwałą deplecję głównie limfocytów T CD4+ i w niewielkim stopniu limfocytów B, wykazujący wysoką efektywność w postaci rzutowo-remisyjnej [64, 65]. Na uwagę zasługuje mitoksantron będący pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację FDA w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM o wysokiej aktywności choroby, postaci wtórnie postępującej oraz postępującej z rzutami. Skuteczność leku oceniano także w leczeniu postaci pierwotnie postępującej, sugerując korzystny efekt terapeutyczny u pacjentów z obecnością zmian demielinizacyjnych ulegających wzmocnieniu kontrastowemu w badaniu rezonansu magnetycznego. Mitoksantron jest antybiotykiem antracyklinowym, który, wiążąc się z kwasem deoksyrybonukleinowym, ogranicza procesy transkrypcji i translacji poprzez hamowanie aktywności topoizomazy II. Zmniejsza także uwalnianie przeciwciał przez limfocyty B, hamuje aktywność cytotoksycznych i pomocniczych limfocytów T oraz uwalnianie prozapalnych cytokin przez limfocyty Th1 [66–70].

Jednak jedynym, jak do tej pory, lekiem zmniejszającym aktywność choroby oraz postęp niepełnosprawności zarówno w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej, jak i pierwotnie postępującej SM, okazał się okrelizumab. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD20, które występuje na powierzchni limfocytów B. Kliniczna i radiologiczna skuteczność leku potwierdziła znaczącą

rolę limfocytów B w patogenezie obu wariantów SM i jednocześnie wzbogaciła dotychczasowe spojrzenie na immunopatogenezę tej choroby [71, 72].

Podsumowanie

Dotychczasowe dane na temat etiopatogenezy SM są zbiorem informacji pozyskanych zarówno z eksperymentalnych modeli autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, badań genetycznych, badań autopsyjnych, jak i analizy mechanizmów działania oraz skuteczności dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby. Dalszy postęp w wyjaśnieniu immunopatogenezy SM może się przyczynić do poprawy skuteczności farmakoterapii, a tym samym spowolnienia narastania niepełnosprawności pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007; 17(2): 210–218, doi: [10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x](#), indexed in Pubmed: [17388952](#).
- Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci.* 1993; 20(1): 17–29, doi: [10.1017/s0317167100047351](#), indexed in Pubmed: [8467424](#).
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.* 2001; 22(2): 117–139, doi: [10.1007/s100720170011](#), indexed in Pubmed: [11603614](#).
- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010; 9(5): 520–532, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](#), indexed in Pubmed: [20398859](#).
- Compston DA, Matthews WB, McDonald WI, Ebers G, Wekerle H, Lassmann H. *McAlpine's multiple sclerosis*. 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland 1998.
- Orrell RW. Multiple sclerosis: the history of a disease. *J R Soc Med.* 2005; 98(6): 289, doi: [10.1258/jrsm.98.6.289](#).
- Bonek R. Analiza naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego z uwzględnieniem monitorowania rezonansem magnetycznym. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, 2009.
- Mirowska-Guzel D. Rola rzutów oraz zasady stosowania glikokortykosteroidów w stwardnieniu rozsianym. *Aktuall Neurol.* 2016; 16(3): 131–135.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006; 129(Pt 3): 606–616, doi: [10.1093/brain/awl007](#), indexed in Pubmed: [16415308](#).
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996; 46(4): 907–911, doi: [10.1212/wnl.46.4.907](#), indexed in Pubmed: [8780061](#).
- Marburg O. Die sogenannte "akute Multiple Sklerose". *Jahrb Psychiatr.* 1906; 27: 211–312.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3): 278–286, doi: [10.1212/WNL.0000000000000560](#), indexed in Pubmed: [24871874](#).
- Steinman L, Zamvil SS. How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2006; 60(1): 12–21, doi: [10.1002/ana.20913](#), indexed in Pubmed: [16802293](#).
- Martin R, McFarland H, McFarlin D. Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol.* 1992; 10(1): 153–187, doi: [10.1146/annurev.iy.10.040192.001101](#).
- Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, et al. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev.* 2012; 248(1): 87–103, doi: [10.1111/j.1600-065X.2012.01134.x](#), indexed in Pubmed: [22725956](#).
- Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 406–419, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70305-9](#), indexed in Pubmed: [25792099](#).
- Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 2010; 330(6005): 841–845, doi: [10.1126/science.1194637](#), indexed in Pubmed: [20966214](#).
- Geissmann F, Gordon S, Hume DA, et al. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(6): 453–460, doi: [10.1038/nri2784](#), indexed in Pubmed: [20467425](#).
- Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 531–564, doi: [10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623](#), indexed in Pubmed: [22224781](#).
- Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest.* 2004; 113(7): 990–997, doi: [10.1172/JCI19388](#), indexed in Pubmed: [15057305](#).
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011; 476(7359): 214–219, doi: [10.1038/nature10251](#), indexed in Pubmed: [21833088](#).
- Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), International IBD Genetics Consortium (IBDGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013; 45(11): 1353–1360, doi: [10.1038/ng.2770](#), indexed in Pubmed: [24076602](#).
- Parnell GP, Booth DR. The Multiple sclerosis (MS) genetic risk factors indicate both acquired and innate immune cell subsets contribute to ms pathogenesis and identify novel therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2017; 8: 425, doi: [10.3389/fimmu.2017.00425](#), indexed in Pubmed: [28458668](#).
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011; 476(7359): 214–219, doi: [10.1038/nature10251](#), indexed in Pubmed: [21833088](#).
- Ramagopalan SV, Dymant DA, Ebers GC. Genetic epidemiology: the use of old and new tools for multiple sclerosis. *Trends Neurosci.* 2008; 31(12): 645–652, doi: [10.1016/j.tins.2008.09.001](#), indexed in Pubmed: [18952304](#).
- Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol.* 2016; 36(2): 103–114, doi: [10.1055/s-0036-1579693](#), indexed in Pubmed: [27116717](#).
- Korn T, Mitsdoerffer M, Kuchroo VK. Immunological basis for the development of tissue inflammation and organ-specific autoimmunity in animal models of multiple sclerosis. *Results Probl Cell Differ.* 2010; 51: 43–74, doi: [10.1007/400_2008_17](#), indexed in Pubmed: [19513635](#).
- Zamvil SS, Mitchell DJ, Moore AC, et al. T-cell epitope of the autoantigen myelin basic protein that induces encephalomyelitis. *Nature.* 1986; 324(6094): 258–260, doi: [10.1038/324258a0](#), indexed in Pubmed: [2431317](#).
- Tuohy VK, Sobel RA, Lees MB. Susceptibility to PLP-induced EAE is regulated by non-H-2 genes. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 540: 709–711, doi: [10.1111/j.1749-6632.1988.tb27221.x](#), indexed in Pubmed: [2462841](#).
- Mendel I, Kerlero de Rosbo N, Ben-Nun A. A myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induces typical chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in H-2b mice: fine specificity and T cell receptor V beta expression of encephalitogenic T cells. *Eur J Immunol.* 1995; 25(7): 1951–1959, doi: [10.1002/eji.1830250723](#), indexed in Pubmed: [7621871](#).
- Takeshita Y, Ransohoff RM. Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier: chemokine regulation and in vitro models. *Immunol Rev.* 2012; 248(1): 228–239, doi: [10.1111/j.1600-065X.2012.01127.x](#), indexed in Pubmed: [22725965](#).
- Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol.* 2010; 67(4): 452–461, doi: [10.1002/ana.21939](#), indexed in Pubmed: [20437580](#).
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008; 372(9648): 1502–1517, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](#), indexed in Pubmed: [18970977](#).
- Perry VH, Nicoll JAR, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6(4): 193–201, doi: [10.1038/nrneurol.2010.17](#), indexed in Pubmed: [20234358](#).
- van der Veen BS, de Winther MPJ, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and

- disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11(11): 2899–2937, doi: [10.1089/ars.2009.2538](https://doi.org/10.1089/ars.2009.2538), indexed in Pubmed: [19622015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622015/).
36. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009; 132(Pt 5): 1175–1189, doi: [10.1093/brain/awp070](https://doi.org/10.1093/brain/awp070), indexed in Pubmed: [19339255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339255/).
 37. Waxman SG, et al. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(12): 932–941, doi: [10.1038/nrn2023](https://doi.org/10.1038/nrn2023), indexed in Pubmed: [17115075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17115075/).
 38. Friese MA, Craner MJ, Etzensperger R, et al. Acid-sensing ion channel-1 contributes to axonal degeneration in autoimmune inflammation of the central nervous system. *Nat Med*. 2007; 13(12): 1483–1489, doi: [10.1038/nm1668](https://doi.org/10.1038/nm1668), indexed in Pubmed: [17994101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17994101/).
 39. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol*. 2001; 50(2): 169–180, doi: [10.1002/ana.1077](https://doi.org/10.1002/ana.1077), indexed in Pubmed: [11506399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11506399/).
 40. Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain*. 2005; 128(Pt 5): 1016–1025, doi: [10.1093/brain/awh467](https://doi.org/10.1093/brain/awh467), indexed in Pubmed: [15758036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758036/).
 41. Bakiri Y, Burzomato V, Frugier G, et al. Glutamatergic signaling in the brain's white matter. *Neuroscience*. 2009; 158(1): 266–274, doi: [10.1016/j.neuroscience.2008.01.015](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.015), indexed in Pubmed: [18314276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18314276/).
 42. Capriarello AV, Mangia S, Miller RH, et al. Apoptosis of oligodendrocytes in the central nervous system results in rapid focal demyelination. *Ann Neurol*. 2012; 72(3): 395–405, doi: [10.1002/ana.23606](https://doi.org/10.1002/ana.23606), indexed in Pubmed: [23034912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034912/).
 43. Miller SD, Karpus WJ, Davidson TS. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. *Curr Protoc Immunol*. 2010; Chapter 15: Unit 15.1, doi: [10.1002/0471142735.im1501s88](https://doi.org/10.1002/0471142735.im1501s88), indexed in Pubmed: [20143314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20143314/).
 44. Antel J, Antel S, Caramanos Z, et al. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol*. 2012; 123(5): 627–638, doi: [10.1007/s00401-012-0953-0](https://doi.org/10.1007/s00401-012-0953-0), indexed in Pubmed: [22327362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327362/).
 45. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8): 807–822, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70101-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70101-2), indexed in Pubmed: [25008549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008549/).
 46. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 183–193, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X), indexed in Pubmed: [25772897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772897/).
 47. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008; 31: 247–269, doi: [10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313), indexed in Pubmed: [18558855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18558855/).
 48. Inglesse M, Oesingmann N, Casaccia P, et al. Progressive multiple sclerosis and gray matter pathology: an MRI perspective. *Mt Sinai J Med*. 2011; 78(2): 258–267, doi: [10.1002/msj.20247](https://doi.org/10.1002/msj.20247), indexed in Pubmed: [21425269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425269/).
 49. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011; 134(Pt 9): 2755–2771, doi: [10.1093/brain/awr182](https://doi.org/10.1093/brain/awr182), indexed in Pubmed: [21840891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840891/).
 50. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2925–2937, doi: [10.1093/brain/awr189](https://doi.org/10.1093/brain/awr189), indexed in Pubmed: [22907116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907116/).
 51. Peterson JW, Bö L, Mörk S, et al. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001; 50(3): 389–400, doi: [10.1002/ana.1123](https://doi.org/10.1002/ana.1123), indexed in Pubmed: [11558796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558796/).
 52. Bartosik-Psujek H. Aktualny model immunopatogenezy stwardnienia rozsianego — nowe możliwości terapeutyczne. *Aktual Neurol*. 2014; 14(2): 117–123.
 53. Magliozzi R, Howell OW, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007; 130(Pt 4): 1089–1104, doi: [10.1093/brain/awm038](https://doi.org/10.1093/brain/awm038), indexed in Pubmed: [17438020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438020/).
 54. Bjartmar C, Ujick JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*. 2003; 206(2): 165–171, doi: [10.1016/s0022-510x\(02\)00069-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00069-2), indexed in Pubmed: [12559505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559505/).
 55. Evangelou N, DeLuca GC, Owens T, et al. Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. *Brain*. 2005; 128(Pt 1): 29–34, doi: [10.1093/brain/awh323](https://doi.org/10.1093/brain/awh323), indexed in Pubmed: [15548559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15548559/).
 56. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47(6): 707–717, doi: [10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q), indexed in Pubmed: [10852536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852536/).
 57. Berkowicz T. Skuteczność różnych preparatów interferonu beta w stwardnieniu rozsianym. Przegląd otwartych badań porównawczych. *Neuropsychiatr Neuropsychol*. 2012; 7(4): 175–180.
 58. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74(Suppl 1): S17–S24, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181c97d99](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97d99), indexed in Pubmed: [20038758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20038758/).
 59. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology*. 2007; 68(24 Suppl 4): S8–11, doi: [10.1212/01.wnl.0000277703.74115.d2](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277703.74115.d2), indexed in Pubmed: [17562848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562848/).
 60. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011; 25(5): 401–414, doi: [10.2165/11588120-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11588120-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21476611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21476611/).
 61. Fazekas F, Berger T, Fabjan TH, et al. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(15-16): 354–366, doi: [10.1007/s10354-012-0123-y](https://doi.org/10.1007/s10354-012-0123-y), indexed in Pubmed: [22895849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895849/).
 62. <http://www.ema.europa.eu>.
 63. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol*. 2011; 9(3): 409–416, doi: [10.2174/157015911796557911](https://doi.org/10.2174/157015911796557911), indexed in Pubmed: [22379455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22379455/).
 64. Selmaj K, Fox R.J., Gold R, et al. Safety and tolerability of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the placebo-controlled studies. Presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; P484. France, October 10–13, 2012.
 65. Coles A, Twyman C, Arnold D, et al. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856): 1829–1839, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61768-1), indexed in Pubmed: [23122650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122650/).
 66. Pelfrey CM, Coteur AC, Zamor N, et al. Immunological studies of mitoxantrone in primary progressive MS. *J Neuroimmunol*. 2006; 175(1–2): 192–199, doi: [10.1016/j.jneuroim.2006.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.03.003), indexed in Pubmed: [16644023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644023/).
 67. Boster A, Edan G, Frohman E, et al. Multiple Sclerosis Clinical Research Center, Department of Neurology, Wayne State University School of Medicine. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol*. 2008; 7(2): 173–183, doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70020-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70020-6), indexed in Pubmed: [18207115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207115/).
 68. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360(9350): 2018–2025, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)12023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)12023-X), indexed in Pubmed: [12504397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504397/).
 69. Kita M, Cohen JA, Fox RJ, et al. A phase II trial of mitoxantrone in patients with primary progressive multiple sclerosis; 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; San Francisco, California; Neurology S12.004, 2004. San Francisco, California, 2004.
 70. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5): CD002127, doi: [10.1002/14651858.CD002127.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002127.pub3), indexed in Pubmed: [23728638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728638/).
 71. Steinman L, Zamvil SS. Beginning of the end of two-stage theory purporting that inflammation then degeneration explains pathogenesis of progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2016; 29(3): 340–344, doi: [10.1097/WCO.0000000000000317](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000317), indexed in Pubmed: [27027554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027554/).
 72. Martin R, Sospedra M, Rosito M, et al. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol*. 2016; 46(9): 2078–2090, doi: [10.1002/eji.201646485](https://doi.org/10.1002/eji.201646485), indexed in Pubmed: [27467894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467894/).