

Halina Bartosik-Psujek

Received: 10.07.2014

Accepted: 23.07.2014

Published: 31.07.2014

## Aktualny model immunopatogenezy stwardnienia rozsianego – nowe możliwości terapeutyczne

Current model of immunopathogenesis of multiple sclerosis – new therapeutic options

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin,

tel.: 81 724 47 20, e-mail: bartosikpsujek@op.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Etiologia stwardnienia rozsianego nadal nie została jednoznacznie wyjaśniona. U chorych występują: demielinizacja, odczyn zapalny, uszkodzenie aksonów i degeneracja oligodendrocytów. Zmiany dotyczą zarówno istoty białej, jak i szarej, ponadto wykazano, że również w pozornie niezmienionej istocie białej i szarej występuje rozlane uszkodzenie tkanek mózgu. Obecnie przyjmuje się autoimmunologiczny charakter schorzenia, na co wskazuje obecność u chorych licznych nieprawidłowości dotyczących reakcji komórkowych i humoralnych we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia struktur ośrodkowego układu nerwowego są wieloczynnikowe. Kluczową rolę odgrywają limfocyty T, ale włączone są także limfocyty B, komórki mikrogleju i makrofagi. Istotne jest znaczenie zależnych od demielinizacji czynników neurotoksycznych oraz zaburzeń metabolicznych, które mogą prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia struktur ośrodkowego układu nerwowego. W pracy przedstawiono wyniki najnowszych badań dotyczących immunopatogenezy stwardnienia rozsianego. Opisano poszczególne etapy zaburzeń prowadzących do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego: aktywację limfocytów i rolę komórek prezentujących antygen zarówno we krwi, jak i w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przejście przez barierę krew-mózg, funkcję limfocytów T i ich poszczególnych subpopulacji (Th1, Th2, Th17), znaczenie limfocytów B, przeciwciał i układu dopełniacza oraz demielinizację i mechanizmy uszkodzenia aksonów. Jednocześnie omówiono, jak na poszczególne etapy etiopatogenezy stwardnienia rozsianego wpływają leki stosowane w terapii choroby, uwzględniając również najnowsze preparaty będące na etapie badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, immunopatogeneza, demielinizacja, neurodegeneracja, terapia stwardnienia rozsianego

### Summary

The aetiology of multiple sclerosis remains incompletely understood. In patients occurs both demyelination, inflammation, axonal damage and oligodendrocytes degeneration. The changes affect both white and grey matter, and also has been shown in normal appearing grey and white matter. However, it is well established that the immune system directly participates in the destruction of myelin and nervous cells and numerous abnormalities on the cellular and humoral response both in blood and cerebrospinal fluid were found in multiple sclerosis patients. The mechanisms leading to damage of the central nervous system are multifactorial. T lymphocytes play the key role, but B lymphocytes, macrophages and microglial cells are also included. Moreover, neurotoxic agents

and metabolic disorders may lead to a direct damage of the central nervous system. The paper presents results of recent studies on the immunopathogenesis of multiple sclerosis and the various stages leading to damage to the central nervous system are discussed: the role of the activation of lymphocytes and antigen presenting cells both in blood and in the central nervous system, pass through the blood–brain barrier, the role of T cells and their respective subpopulations (Th1, Th2, and Th17), the importance of B cells, antibodies and the complement system and the mechanisms of demyelination and axonal damage. At the same time are discussed how drugs used in multiple sclerosis therapy affect different stages of the multiple sclerosis aetiopathogenesis, taking into account also the drugs which are at the clinical trials.

**Key words:** multiple sclerosis, immunopathogenesis, demyelination, neurodegeneration, multiple sclerosis therapy

**S**twardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem, w którym dochodzi do wielogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przez wiele lat SM było uważane za chorobę istoty białej z dominującym niszczeniem osłonki mielinowej i z ograniczonym uszkodzeniem aksonów. W ostatnich latach prowadzono bardzo intensywne badania dotyczące różnych aspektów SM, które wykazały, że u chorych występują demielinizacja, odczyn zapalny<sup>(1,2)</sup>, uszkodzenie aksonów i degeneracja oligodendrocytów<sup>(1,3)</sup>. Zmiany dotyczą zarówno istoty białej, jak i szarej, ponadto wykazano, że również w pozornie niezmiętej istocie białej oraz szarej obserwuje się rozlane uszkodzenie tkanek mózgu. Wszystkie te zmiany występują w różnym nasileniu i sekwencji czasowej, współistnieją obok siebie i wzajemnie na siebie oddziałują. We wczesnym okresie choroby dominują cechy procesu zapalnego, w późnym neurodegeneracja, która jest przyczyną nieodwracalnego deficytu neurologicznego. Obecnie przyjmuje się autoimmunologiczny charakter schorzenia, co poparte jest wykazaniem u chorych licznych nieprawidłowości dotyczących reakcji komórkowych oraz humoralnych, zarówno we krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Głównym dowodem na immunologiczny charakter zmian są eksperymentalne modele SM (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia – *experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE)<sup>(1-5)</sup>.

Aktualna teoria tłumacząca patogenezę SM łączy predyspozycje genetyczne do zaburzonej reaktywności immunologicznej, wpływ czynników środowiskowych oraz bezpośrednie działanie nieznanego jak dotąd czynnika (infekcyjnego?)<sup>(1,3)</sup>. Zgodnie z tą teorią przyjmuje się, że u osób z uwarunkowaną genetycznie predyspozycją nieznaną przyczyną etiologiczną aktywuje układ immunologiczny i powoduje pojawienie się zaktivowanych limfocytów T, które na zasadzie mimikry molekularnej są jednocześnie autoreaktywne dla antygenów układu nerwowego. Autoreaktywne limfocyty T, ale również limfocyty B przechodzą przez barierę krew–mózg (BKM). W tym procesie biorą udział molekuly adhezyjne, chemokiny oraz metaloproteinazy<sup>(2)</sup>. W obrębie OUN następuje ponowna aktywacja limfocytów T,

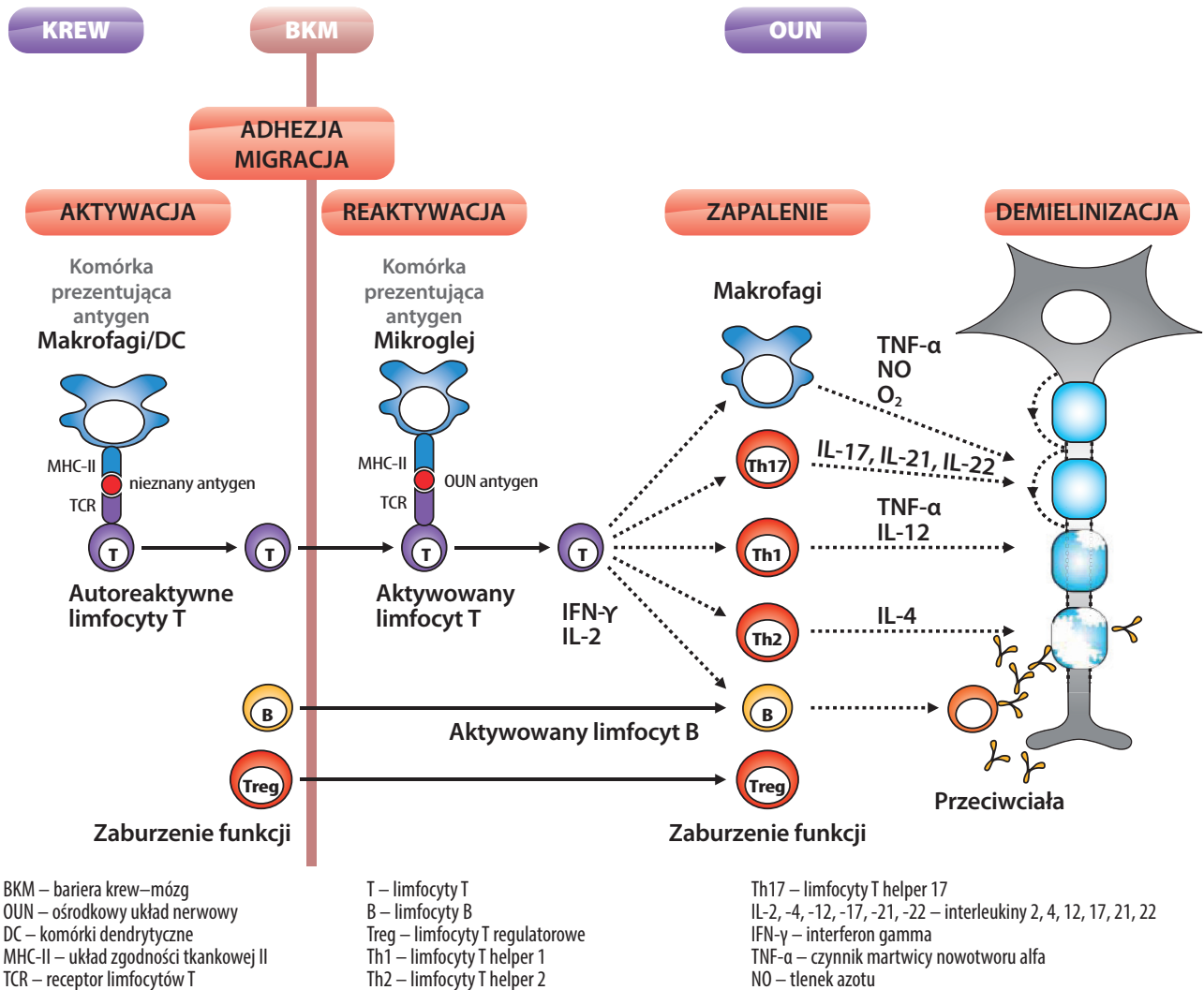
tym razem już bezpośrednio przez antygen mielinowy, co prowadzi do tworzenia ognisk zapalnych zlokalizowanych wokół naczyń krwionośnych, a następnie do uszkodzenia struktur OUN<sup>(1,3)</sup>. Inną koncepcją jest teoria, że pierwotną patologią jest degeneracja oligodendrocytów, a pobudzenie układu immunologicznego jest reakcją wtórną<sup>(6)</sup>.

Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia struktury OUN są wieloczynnikowe i zaangażowany jest w nie cały szereg elementów reakcji immunologicznej. Kluczową rolę odgrywają limfocyty T, ale włączone są również limfocyty B, komórki mikrogleju i makrofagi. Istotne jest znaczenie zależnych od demielinizacji czynników neurotoksycznych oraz zaburzeń metabolicznych.

Poniżej przedstawione zostaną poszczególne etapy zaburzeń patofizjologicznych prowadzących do uszkodzenia OUN: aktywacja limfocytów i rola komórek prezentujących antygen, przejście przez BKM, rola limfocytów T i B, demielinizacja, uszkodzenie aksonalne z uwzględnieniem możliwości terapeutycznych opartych na poszczególnych etapach immunopatogenezy. Schemat patogenezы SM przedstawia rys. 1.

## AKTYWACJA LIMFOCYTÓW

Pierwotna aktywacja limfocytów u chorych na SM zachodzi poza OUN, we krwi. Nie wiemy, dlaczego limfocyty T zostają zaktivowane i stają się autoreaktywne w stosunku do OUN. Najpopularniejsza jest teoria mimikry molekularnej, a jako najbardziej prawdopodobny czynnik spustowy przyjmuje się infekcję wirusem Epsteina–Barr (EBV). Brane są również pod uwagę inne infekcje, takie jak zakażenie herpeswirusem 6 czy HTLV-1<sup>(7)</sup>. Inna teoria sugeruje, że aktywacja limfocytów T następuje w wyniku kontaktu z własnymi antygenami mielinowymi, stale obecnymi w obwodowych węzłach chłonnych<sup>(8)</sup>. Jest to zbieżne z obserwacjami, że autoreaktywne w stosunku do białek mielinę limfocyty T stwierdza się we krwi i PMR chorych na SM z podobną częstością jak u zdrowych osób. Jednakże autoreaktywne limfocyty T u chorych mają większą aktywność molekuly adhezyjnych, co powoduje, że łatwiej wchodzi w interakcje z komórkami śródbłonna



Rys. 1. Schemat immunopatogenezy stwardnienia rozsianego

i przechodzą przez BKM do OUN. Te fakty sugerują, że u podłoża SM leży raczej niedostateczna kontrola procesów immunoregulujących, a nie zwiększenie generacji autoreaktywnych limfocytów T<sup>(9)</sup>. W obrębie OUN dochodzi do kolejnej aktywacji limfocytów CD4, ale tym razem już za pomocą typowych antygenów mielino- wych. Głównymi komórkami prezentującymi antygen są komórki dendrytyczne, ale mogą tę funkcję pełnić również komórki mikrogleju i limfocyty B. Aktywacja zachodzi przy współudziale cząsteczek kostymulujących CD80 i CD86, zlokalizowanych na powierzchni komórek prezentujących antygen, oraz CD28 – na powierzchni limfocytów. Uwolnione zostają wówczas liczne cytokiny prozapalne, które powodują dalsze uszkodzenie BKM. Ponadto stymulują chemotaksję, co prowadzi do jeszcze większego napływu komórek zapalnych do OUN<sup>(9)</sup>. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że bez kolejnej aktywacji limfocytów przez antygeny mielino- we nie dochodzi do demielinizacji nawet w obecności reaktywnych w stosunku do mieliny limfocytów CD4<sup>(10)</sup>. Te obserwacje

potwierdzają, że immunopatogeneza SM jest procesem wieloetapowym, który obejmuje pierwotną aktywację we krwi i ponowną reaktywację w OUN.

### PRZEJŚCIE PRZEZ BKM

Tylko zaktywowane limfocyty są zdolne do przejścia przez BKM. W procesie migracji do OUN istotną rolę odgrywają molekuly adhezyjne, metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej oraz chemokiny<sup>(3)</sup>. W początkowej fazie komórki toczą się po ścianie naczynia. Następnie dochodzi do interakcji molekuł adhezyjnych ulokowanych na limfocytach (głównie podjednostka α4β1 integryny VLA-4) i komórkach śródbłonna (VCAM1), co powoduje ich coraz ściślejsze przyleganie. Jednocześnie pod wpływem metaloprotein następuje degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej, a przez to rozluźnienie szczelności BKM i przejście komórek do OUN. Migracją komórek do ognisk demielinizacji kierują chemokiny, które są chemoatraktantami

produkowanymi przez różne komórki w warunkach fizjologii lub w odpowiedzi na uraz czy zapalenie<sup>(3,9)</sup>.

## ROLA LIMFOCYTÓW T

Przyjmuje się, że kluczową rolę odgrywają limfocyty CD4, które są również głównym mediatorem zmian w EAE. Odpowiadają za inicjowanie reakcji zapalnej oraz za jej utrzymywanie i wzmacnianie. Mają zdolność różnicowania się w subpopulacje limfocytów pomocniczych Th1, Th2 i Th17, które w zależności od produkowanych cytokin mają różne działanie<sup>(11,12)</sup>. Limfocyty Th1 biorą udział w procesach zapalnych związanych z aktywacją makrofagów i produkcją cytokin prozapalnych, takich jak IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12, IL-15. Limfocyty Th2 mają działanie antyzapalne i produkują cytokiny antyzapalne, takie jak IL-4, IL-5, IL-13. Mogą ponadto pobudzać autoreaktywną odpowiedź związaną z limfocytami B<sup>(13,14)</sup>. Limfocyty T chorych na SM (zarówno CD4, jak i CD8) wykazują reaktywność w stosunku do białek mielinowych (MBP, PLP, MOG, MOBP), a także do antygenów niemielinowych ( $\alpha$ - $\beta$ -krystalina, białka neuronalne)<sup>(10,15,16)</sup>.

Limfocyty T CD4 wydzielające prozapalną IL-17 wyodrębniono jako odrębną subpopulację nazwaną komórkami Th17. U chorych na SM we krwi, PMR i mózgu stwierdzono wzrost ekspresji IL-17 w porównaniu z niezapalnymi chorobami neurologicznymi. Wykazano także, że liczba limfocytów Th17 znacznie wzrasta w czasie rzutu choroby i charakteryzują się one wyższą ekspresją markerów aktywacji oraz cząsteczek kostymulujących niż limfocyty Th1<sup>(3,10,17)</sup>. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że limfocyty Th17 przechodzą przez BKM skuteczniej niż inne limfocyty T, a ponadto IL-17 może ją uszkadzać, co prowadzi do zwiększenia napływu neutrofilii, monocytów i innych cytokin do OUN<sup>(11)</sup>. W OUN limfocyty Th17 oprócz IL-17 produkują również inne cytokiny prozapalne (IL-21, IL-22) i mają zdolność bezpośredniego uszkadzania neuronów. Obecnie Th17 są uważane za bardzo istotny, wręcz centralny, element immunopatogenezy SM, odpowiadający za bezpośrednie niszczenie mieliny i aksonów<sup>(17)</sup>.

Ostatnie badania wskazują na znaczenie zaburzeń funkcji limfocytów regulatorowych (CD4, CD25) w patogenezy SM. U chorych na RRSM (postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego) liczba limfocytów Treg we krwi i PMR jest podobna jak u osób zdrowych. Wykazano natomiast zaburzenie funkcji hamowania aktywacji reaktywnych dla mieliny limfocytów T we krwi, co prowadzi do braku kontroli nad reakcjami immunologicznymi<sup>(18)</sup>. Dochodzi wówczas do przewagi reakcji zapalnych, nasilającej demielinizację i neurodegenerację. Nie znaleziono FoxP3+ Treg w obrębie tkanek mózgu i nie została wyjaśniona rola Treg w hamowaniu reakcji zapalnych w OUN<sup>(18,19)</sup>.

Limfocyty CD8 są głównym składnikiem nacieków zapalnych w OUN i u chorych na SM występują częściej niż CD4.

Zarówno w plakach demielinizacyjnych, jak i w PMR chorych na SM wykazano ich klonalną ekspansję, a w obrębie ognisk demielinizacji uszkodzenie aksonów korelowało z liczbą CD8<sup>(3,12)</sup>. Ponadto autoreaktywne CD8 mogą bezpośrednio rozpoznawać antygeny mózgowie oraz niszczyć oligodendrocyty i neurony<sup>(20,21)</sup>. Limfocyty CD8 są często traktowane jako bezpośrednie komórki efektorowe w SM, szczególnie w odniesieniu do uszkodzenia aksonów, jednakże ich rola jest nadal kontrowersyjna, ponieważ wyniki badań są niejednoznaczne.

## ROLA LIMFOCYTÓW B

Limfocyty B odpowiadają za reakcję humoralną. Do ich podstawowych funkcji należą produkcja przeciwciał, swoiste rozpoznanie antygeny bez udziału MHC, prezentacja antygeny, produkcja cytokin, a także regulacja aktywacji, różnicowania i funkcji komórek dendrytycznych oraz limfocytów T. O tym, że reakcja humoralna jest istotną częścią immunopatogenezy SM, wiadomo od dawna, głównie na podstawie intratekalnej produkcji oligoklonalnych immunoglobulin w PMR, co jest wykorzystywane w diagnostyce SM. Limfocyty B mogą bezpośrednio uczestniczyć w procesie demielinizacji przez wydzielanie patogennych przeciwciał, które aktywują składowe dopełniacza, ułatwiają fagocytozę oraz przyciągają do ognisk demielinizacji limfocyty T<sup>(3)</sup>. W PMR i ogniskach aktywnej demielinizacji stwierdzono obecność przeciwciał anti-MOG, anti-MBP i anti-PLP<sup>(22)</sup>. Limfocyty B pełnią funkcję komórek prezentujących antygen zarówno we krwi, jak i w OUN, a ponadto aktywują limfocyty CD4 – bezpośrednio oraz przez cytokiny. Wykazano, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zaburzona jest produkcja cytokin w porównaniu z osobami zdrowymi. U chorych na SM maleje zdolność produkcji antyzapalnej IL-10 przez limfocyty B, natomiast wzrasta sekrecja prozapalnego TNF- $\alpha$ , co prowadzi do bezpośredniego uszkodzenia oligodendrocytów<sup>(23)</sup>. Wykazano również, że wydzielane przez limfocyty B TGF- $\beta$  i IL-6 zmieniają aktywność Th17 w EAE<sup>(23,24)</sup>.

## USZKODZENIE AKSONÓW I NEURONÓW

Uszkodzenie aksonów i neuronów występuje w każdym okresie choroby i jest skorelowane z progresją oraz nieodwracalnością niesprawności pacjentów<sup>(25)</sup>. Zarówno badania histochemiczne, jak i neuroobrazujące sugerują, że uszkodzenie aksonów jest największe w najwcześniejszym okresie choroby, szczególnie u chorych z postacią rzutowo-remisyjną, oraz w ogniskach z aktywną demielinizacją<sup>(25,26)</sup>. Do uszkodzenia aksonów prowadzi wiele mechanizmów. Tradycyjnie przyjmuje się, że jest ono konsekwencją immunologicznego uszkodzenia mieliny. Jednak molekularne wyjaśnienie procesu nadal znajduje się w sferze hipotez. Najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza niedotlenienia (*virtual hypoxia hypothesis*) – według

niej do zabezpieczenia przewodzenia nerwowego w demielinizowanym aksonie potrzeba więcej energii. Wynika to z tego, że aby zrekompensować utratę skokowego przewodzenia w takim aksonie, konieczna jest większa liczba kanałów sodowych, co oznacza większe zapotrzebowanie na energię w celu utrzymania równowagi Na/K. Jednocześnie wykazano, że u chorych na SM występują zaburzenia funkcji mitochondriów, przekładające się na obniżenie produkcji ATP przez demielinizowane aksony<sup>(27)</sup>. Połączenie wzrostu zapotrzebowania na energię z mniejszą produkcją ATP prowadzi do błędnego koła z utratą Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATP-azy, co przyczynia się do wzrostu wewnątrzkomórkowego Na<sup>+</sup>. W związku z tym jony wapnia są uwalniane z magazynów wewnątrzkomórkowych i zostaje odwrócony kierunek napływu sodu i wapnia. Prowadzi to do wzrostu stężenia jonów wapnia wewnątrzkomórkowo, w następstwie czego dochodzi do uszkodzenia komórki i jej śmierci. Jest to sytuacja podobna do uszkodzenia komórki w wyniku niedotlenienia<sup>(27,28)</sup>.

Również limfocyty T CD8 mogą powodować uszkodzenie aksonu poprzez indukowanie apoptozy czy uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- $\alpha$ . Możliwość bezpośredniego uszkodzenia aksonu przez CD8 pozostaje niejednoznaczna<sup>(20,21)</sup>. Makrofagi i komórki mikrogleju uwalniają toksyczne dla aksonów reaktywne związki azotu, enzymy proteolityczne i wolne rodniki tlenowe, co może powodować uszkodzenie oligodendrocytów, demielinizację i degenerację aksonów. Uszkodzenie aksonów może wystąpić także w wyniku aktywacji receptora Toll-like na powierzchni oligodendrocytów czy bezpośredniego działania autoreaktywnych przeciwciał<sup>(3,21,28)</sup>. W przebiegu SM dochodzi również do utraty neuronów. Badania neuroobrazujące i biochemiczne wykazały, że utrata neuronów występuje od wczesnego okresu choroby i dotyczy różnych struktur mózgu – stwierdzono ją w korze, wzgórzach, w hipokampie oraz rdzeniu kręgowym. Nie jest do końca jasne, czy zależy od progresji klinicznej. Początkowe badania sugerowały brak takiej zależności, obecnie jednak wykazywana jest zależność od pogarszania się stanu neurologicznego i od zaburzeń funkcji poznawczych<sup>(29-31)</sup>. Mechanizmy uszkodzenia są mniej znane niż w przypadku uszkodzenia aksonalnego. W ostatnich latach wykazano, że kluczową patologią stwierdzaną w postępujących postaciach SM jest odczyn zapalny w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych. Wiąże się on ze znacznie większą liczbą ognisk korowych i bardziej agresywnym przebiegiem choroby<sup>(32)</sup>.

## STRATEGIE TERAPEUTYCZNE W KONTEKŚCIE IMMUNOPATOGENEZY SM

**IFN- $\beta$**  – wykazano wielokierunkowe działanie. Głównym mechanizmem jest hamowanie aktywacji limfocytów T i ograniczanie ich przechodzenia przez BKM oraz hamowanie różnicowania limfocytów Th17. Jednocześnie wpływa na cytokiny, modulując ich aktywność w kierunku antyzapalnym<sup>(33)</sup>.

**Octan glatirameru (GA)** – zmienia odpowiedź prozapalną Th1 na antyzapalną Th2. Hamuje proliferację i aktywację limfocytów T<sup>(34)</sup>.

Zarówno octan glatirameru, jak i IFN- $\beta$  mają pewne działanie neuroprotektoryjne. Hamując demielinizację, zmniejszają również neurodegenerację, a ponadto wpływają na produkcję czynników neurotroficznych. Pod wpływem GA dochodzi do produkcji czynnika neurotroficznego BDNF, który zwiększa przeżycie neuronów, a IFN- $\beta$  stymuluje produkcję NGF<sup>(35,36)</sup>.

**Natalizumab** – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw podjednostce  $\alpha 4$  integryny VLA-4. Ogranicza przekraczanie BKM przez limfocyty T oraz komórki dendrytyczne. Hamuje powstanie odczynu zapalnego w OUN<sup>(37)</sup>.

**Fingolimod** – zatrzymuje autoreaktywne limfocyty w węzłach chłonnych. Ogranicza ich liczbę i migrację do ognisk zapalnych. W badaniach *in vitro* wykazano wpływ na limfocyty Th17 i możliwość stymulowania remielinizacji<sup>(38)</sup>.

**Kwas fumarowy (dwumetylofumaran)** – aktywuje czynnik transkrypcyjny Nrf2 o właściwościach neuroprotektoryjnych. Stymuluje produkcję cytokin Th2, indukuje apoptozę aktywowanych limfocytów T, zmniejsza aktywność molekuł adhezyjnych, zwiększa odpowiedź antyoksydacyjną<sup>(39)</sup>.

**Teriflunomid** – pochodna leflunomidu o działaniu immunosupresyjnym. W sposób odwracalny blokuje dihydroorotatedehydrogenazę, enzym mitochondrialny niezbędny do syntezy pirymidyny. Powoduje to zahamowanie proliferacji limfocytów B i T. W EAE hamuje aktywność cytokin prozapalnych IL-2 i TNF- $\alpha$ <sup>(40,41)</sup>.

**Lachinimod (LAQ)** – immunomodulator o działaniu przeciwzapalnym i właściwościach neuroprotektoryjnych. Hamuje migrację limfocytów T i makrofagów przez BKM. Moduluje produkcję cytokin w kierunku reakcji antyzapalnej (obniża poziom prozapalnych IL-12, IL-17 i TNF- $\alpha$ , a zwiększa produkcję antyzapalnych IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ )<sup>(42,43)</sup>. Ma właściwości neuroprotektoryjne przez stymulację BDNF, co potwierdzono zarówno w EAE, jak i u pacjentów leczonych LAQ<sup>(44)</sup>. Drugim potencjalnym mechanizmem neuroprotekcji jest redukcja odpowiedzi zapalnej bezpośrednio w astrocytach przez hamowanie aktywacji NF $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), które wykazano *in vitro* oraz *in vivo*<sup>(45)</sup>.

**Daklizumab** – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD25. Skierowane przeciwko receptorowi prozapalnej IL-2, którego ekspresja wzrasta na autoreaktywnych limfocytach T. Ma działanie przeciwzapalne<sup>(46)</sup>.

**Alemtuzumab** – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD52, swoiste w stosunku do znajdującej się na powierzchni komórek glikoproteiny (CD52). Powoduje rozpad limfocytów T i w mniejszym stopniu B w wyniku aktywacji układu dopełniacza i cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Stymuluje wydzielanie BDNF przez limfocyty<sup>(47)</sup>.

**Rytuksymab** – przeciwciało monoklonalne anty-CD20, które zmniejsza liczbę limfocytów B, hamuje ich zdolność prezentacji antygenu oraz ogranicza produkcję cytokin<sup>(24)</sup>. Poznanie mechanizmów patogenezы SM jest wielkim wyzwaniem zarówno dla badań neuroimmunologii doświadczalnej, jak i klinicznej. Nie tylko rozszerza ono naszą wiedzę o zależnościach molekularnych prowadzących do uszkodzenia OUN, ale przede wszystkim jest inspiracją do poszukiwania nowych metod terapeutycznych, opartych na celowanej ingerencji w konkretne etapy patogenezы. W ostatnich latach prowadzone są liczne badania kliniczne oceniające skuteczność różnych leków; część z nich została już wprowadzona do leczenia i ma potwierdzoną skuteczność, szczególnie odnośnie do hamowania aktywności rzutowej i ograniczania rozwoju nowych zmian w MRI<sup>(33,37,38,41,47)</sup>. Jednakże wpływają one głównie na układ immunologiczny poza OUN i ich skuteczność nadal nie spełnia oczekiwań zarówno pacjentów, jak i lekarzy, szczególnie w przebiegu postępującym SM. Możliwe, że nowe odkrycia dotyczące patogenezы staną się celem terapeutycznym nowych metod leczenia, szczególnie w bezpośrednim zapobieganiu procesom neurodegeneracji i pobudzaniu remielinizacji.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Goodin D.S.: The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 2009; 4: e4565.
2. Lassmann H.: Review: the architecture of inflammatory demyelinating lesions: implications for studies on pathogenesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37: 698–710.
3. Comabella M., Khoury S.J.: Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 2012; 142: 2–8.
4. Filippi M., Rocca M.A., Horsfield M.A. i wsp.: Imaging cortical damage and dysfunction in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 556–564.
5. Ceccarelli A., Rocca M.A., Falini A. i wsp.: Normal-appearing white and grey matter damage in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *J. Neurol.* 2007; 254: 513–518.
6. Barnett M.H., Prineas J.W.: Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 458–468.
7. Lucas R.M., Hughes A.M., Lay M.L. i wsp.: Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 1142–1148.
8. Zhang H., Podojil J.R., Luo X., Miller S.D.: Intrinsic and induced regulation of the age-associated onset of spontaneous experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2008; 181: 4638–4647.
9. Wu G.F., Alvarez E.: The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2011; 29: 257–278.
10. Tompkins S.M., Padilla J., Dal Canto M.C. i wsp.: De novo central nervous system processing of myelin antigen is required for the initiation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2002; 168: 4173–4183.
11. Nitsch R., Pohl E.E., Smorodchenko A. i wsp.: Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *J. Neurosci.* 2004; 24: 2458–2464.
12. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. i wsp.: Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 942–955.

13. Dittel B.N.: CD4 T cells: balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22: 421–430.
14. El-behi M., Rostami A., Ciric B.: Current views on the roles of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2010; 5: 189–197.
15. Pette M., Fujita K., Wilkinson D. i wsp.: Myelin autoreactivity in multiple sclerosis: recognition of myelin basic protein in the context of HLA-DR2 products by T lymphocytes of multiple-sclerosis patients and healthy donors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990; 87: 7968–7972.
16. Derfuss T., Parikh K., Velhin S. i wsp.: Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; 106: 8302–8307.
17. Brucklacher-Waldert V., Stuermer K., Kolster M. i wsp.: Phenotypic and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 3329–3341.
18. Viglietta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L., Hafler D.A.: Loss of functional suppression by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 971–979.
19. Jadidi-Niaragh F., Mirshafiey A.: Regulatory T-cell as orchestra leader in immunosuppression process of multiple sclerosis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2011; 33: 545–567.
20. Bitsch A., Schuchardt J., Bunkowski S. i wsp.: Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174–1183.
21. Johnson A.J., Suidan G.L., McDole J., Pirko I.: The CD8 T cell in multiple sclerosis: suppressor cell or mediator of neuropathology? *Int. Rev. Neurobiol.* 2007; 79: 73–97.
22. O'Connor K.C., Appel C., Bregoli L. i wsp.: Antibodies from inflamed central nervous system tissue recognize myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J. Immunol.* 2005; 175: 1974–1982.
23. Ireland S., Monson N.: Potential impact of B cells on T cell function in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Int.* 2011; 2011: 423971.
24. Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L. i wsp.: HERMES Trial Group: B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 676–688.
25. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. i wsp.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 278–285.
26. Tallantyre E.C., Bø L., Al-Rawashdeh O. i wsp.: Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2010; 16: 406–411.
27. Trapp B.D., Stys P.K.: Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 280–291.
28. Luessi F., Siffrin V., Zipp F.: Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies. *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12: 1061–1076.
29. Vercellino M., Masera S., Lorenzatti M. i wsp.: Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009; 68: 489–502.
30. Calabrese M., Romualdi C., Poretto V. i wsp.: The changing clinical course of multiple sclerosis: a matter of gray matter. *Ann. Neurol.* 2013; 74: 76–83.
31. Hulst H.E., Steenwijk M.D., Versteeg A. i wsp.: Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology* 2013; 80: 1025–1032.
32. Choi S.R., Howell O.W., Carassiti D. i wsp.: Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135: 2925–2937.
33. Yong V.W.: Differential mechanisms of action of interferon-β and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802–808.
34. Neuhaus O., Farina C., Yassouridis A. i wsp.: Multiple sclerosis: comparison of copolymer-1-reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97: 7452–7457.

35. Ziemssen T., Kümpfel T., Klinkert W.E. i wsp.: Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain* 2002; 125: 2381–2391.
36. Sättler M.B., Demmer I., Williams S.K. i wsp.: Effects of interferon- $\beta$ -1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. *Exp. Neurol.* 2006; 201: 172–181.
37. del Pilar Martin M., Cravens P.D., Winger R. i wsp.: Decrease in the numbers of dendritic cells and CD4<sup>+</sup> T cells in cerebral perivascular spaces due to natalizumab. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1596–1603.
38. Chiba K.: FTY720, a new class of immunomodulator, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine 1-phosphate receptors. *Pharmacol. Ther.* 2005; 108: 308–319.
39. Nguyen T., Nioi P., Pickett C.B.: The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2009; 284: 13291–13295.
40. Nakajima A., Yamanaka H., Kamatani N.: [Leflunomide: clinical effectiveness and mechanism of action]. *Clin. Calcium* 2003; 13: 771–775.
41. Palmer A.M.: Teriflunomide, an inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase for the potential oral treatment of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2010; 11: 1313–1323.
42. Wegner C., Stadelmann C., Pförtner R. i wsp.: Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2010; 227: 133–143.
43. Brück W., Wegner C.: Insight into the mechanism of laquinimod action. *J. Neurol. Sci.* 2011; 306: 173–179.
44. Thöne J., Ellrichmann G., Seubert S. i wsp.: Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 267–274.
45. Brück W., Pförtner R., Pham T. i wsp.: Reduced astrocytic NF- $\kappa$ B activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination. *Acta Neuropathol.* 2012; 124: 411–424.
46. Hao J., Campagnolo D., Liu R. i wsp.: Interleukin-2/interleukin-2 antibody therapy induces target organ natural killer cells that inhibit central nervous system inflammation. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 721–734.
47. Kousin-Ezewu O., Coles A.: Alemtuzumab in multiple sclerosis: latest evidence and clinical prospects. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2013; 4: 97–103.



## The 9<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Budapest, Hungary, March 26–28, 2015

Dear Friends and Colleagues,

We are proud to announce that the 9<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Neurology (CONy) will take place in Budapest, Hungary, March 26–28, 2015.

Academically our CONy Congress will raise the most dynamic and controversial topics facing clinicians in the fields of neurology in an exciting debate forum. The Congress will promote excellence in the field by seeking to shed light on ongoing and challenging debates and to bridge gaps between the expansion of information and its consolidation in clinical practice.

Allowing ample time for speaker-audience discussion, the Congress aims at reaching up-to-date and agreed-upon answers to ongoing debates even when data remains limited, through evidence-based medicine and expert opinion. Participants will have the opportunity to take part in this vibrant meeting which will facilitate discussions on the shared experiences and opinions of leading local and international experts.

The CONy Congress will emphasize issues related to the region in terms of epidemiology, genetics, diagnostics and clinical management as well as typical complications and distinctive responses to treatments.

We invite you to participate in our CONy Congress in the beautiful city of Budapest.

Prof. Amos Korczyn

Sincerely,  
Prof. László Vécsei  
CONy Chairpersons

[www.comtecmed.com/cony/2015/Default.aspx](http://www.comtecmed.com/cony/2015/Default.aspx)  
English is the official language of the Congress

### MAIN TOPICS

- Dementia and Alzheimer's disease • Epilepsy • Headache and Pain • Movement disorders • Multiple sclerosis
- Neuro-immunology • Neuro-ophthalmology • Neuropathology • Parkinson's disease • Rehabilitation • Sleep • Stroke