

Σκλήρυνση κατά πλάκας Κλασικά και νεότερα δεδομένα για την αιτιοπαθογένεια της νόσου

A. Αρτεμιάδης, M. Αναγνωστούλη

Εργαστήριο Ανοσογενετικής, Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που προσβάλλει κυρίως νέα άτομα. Πολλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, κυρίως λοιμώξεις, έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί με αποτέλεσμα να θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος. Το ακριβές όμως αίτιο παραμένει άγνωστο. Ως δεδομένο θεωρείται ότι στην παθογένειά της παίζουν σημαντικό ρόλο τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα (κυρίως τύπου TH1) αλλά και τα Β-λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία πιθανώς ως μέρος ενός ρυθμιζόμενου δικτύου κυττάρων (ιδιοτυπικά-αντι-ιδιοτυπικά κύτταρα), αναγνωρίζουν μια σειρά μυελινικών και μη αυτοαντιγόνων και ενεργοποιούν μηχανισμούς κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Με δεδομένη τη συνολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στη ΣΚΠ, αναφέρεται ο ρόλος των κυτοκινών και των αυξητικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια και εξέλιξη της νόσου και τονίζονται τα νεότερα δεδομένα που τους αφορούν. Το φαινόμενο της επιτοπικής διασποράς πρώτα αποδείχθηκε σε πειραματόζωα, αλλά τελευταίες μελέτες αναδεικνύουν τη σημασία της στη χρονιότητα της ΣΚΠ. Πρόσφατη μελέτη αναδεικνύει την απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων ως πρωταρχικό γεγονός της νόσου, αλλάζοντας σελίδα στον τρόπο θεώρησης της αιτιοπαθογένειάς της. Σε αυτό έρχεται να προστεθεί η ανεύρεση αναπτυξιακά ανώριμης μυελίνης στη φυσιολογική λευκή ουσία των ασθενών, με επακόλουθο την ανάπτυξη της θεωρίας των νεοαντιγόνων. Ο βαθμός της μετατροπής του αμινοξέος

Multiple sclerosis Classical and novel aspects on the aetiopathogenesis of the disease

A. Artemiadis, M. Anagnostouli

Laboratory of Immunogenetics. Department of Neurology, Athens National University, "Aeginition" Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) that affects mainly young adults. It is thought to be a complex trait since many susceptibility genes interact with a number of environmental factors, mainly infections. T-lymphocytes and B-lymphocytes of the immune system (mainly TH1 type) play an important role in the pathogenesis of MS, since as a part of idiotypic- anti-idiotypic networks, they recognize myelin and non myelin autoantigens and promote cell and humoral immunity. Given the overall activation of the immune system, the role and interplay of cytokines and growth factors during the course of the disease is underlined. Recent studies postulate that epitope spreading, first known from experiments in animals, play a crucial role in the chronicity of the disease. A turning-point in the conceptualization of the aetiopathogenesis of MS was set by a very recent study that suggests that apoptosis of oligodendrocytes was the preliminary event in the newly forming plaques. In addition to that, developmentally immature myelin was found in normal appearing white matter of patients with MS, resulting to the emergence of the theory of neoantigens. The degree of citrullination of myelin basic protein is related to the severity of the disease. Immune responses to citrullinated MBP have been documented. Other theories concerning the role of viral infections (mistaken self, bystander epitope spreading, loss of epigenetic control) are also described. In this review future therapies are also presented for the neurologists' clinical practice, based

αργινίνη σε κιτρουλλίνη στην μυελινική βασική πρωτεΐνη σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς με ΣΚΠ. Ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι της μυελινικής βασικής πρωτεΐνης που περιέχει κιτρουλλίνη έχουν επιβεβαιωθεί. Άλλες ενδιαφέρουσες θεωρίες (η θεωρία της πρωτοαναγνώρισης της άλφα Β-κρυσταλλίνης, η παρατυχούσα επιτοπική διασπορά, η απώλεια του επιγενετικού ελέγχου) για μηχανισμούς με τους οποίους ιοί θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη νόσο περιγράφονται επίσης. Στην παρούσα ανασκόπηση, πέραν των κλασικών και νεότερων αιτιοπαθογενετικών δεδομένων για τη νόσο, αναφέρονται επίσης νέες θεραπείες στηριζόμενες σε ανοσολογικούς μηχανισμούς αλλά και στο νεοανακαλυφθέν φαινόμενο της αγγειογένεσης στα όρια των απομυελινωτικών πλακών, που σχεδιάζονται για να προστεθούν στο μέλλον στο θεραπευτικό οπλοστάσιο του νευρολόγου.

Λέξεις ευρετηρίου Σκλήρυνση κατά πλάκας, αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, αυτοαντιγόνα, επιτοπική διασπορά, δίκτυο ιδιοτύπων-αντι-ιδιοτύπων, απόπτωση, ιοί, νεοαντιγόνα.

Αλληλογραφία: Μ. Αναγνωστούλη, Εργαστήριο Ανοσογενετικής, Νευρολογική Κλινική, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Βασ. Σοφίας 72-74, 115 28 Αθήνα
e-mail: managnost@med.uoa.gr

on immune targets and the newly founded angiogenesis in the demyelinating plaque.

Key words Multiple sclerosis, human leukocyte antigens, autoantigens, epitope spreading, idiotypes-anti-idiotypes network, apoptosis, viruses, neoantigens

Corresponding author: M. Anagnostouli, Laboratory of Immunogenetics, "Aeginition" Hospital, 72-74 Vas. Sofias street, GR-115 28 Athens Greece
e-mail: managnost@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση (multiple sclerosis) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που προσβάλλει κυρίως άτομα με μέση ηλικία 28-30 χρονών, ιδιαίτερα γυναίκες σε αναλογία 2:1 με τους άνδρες.¹

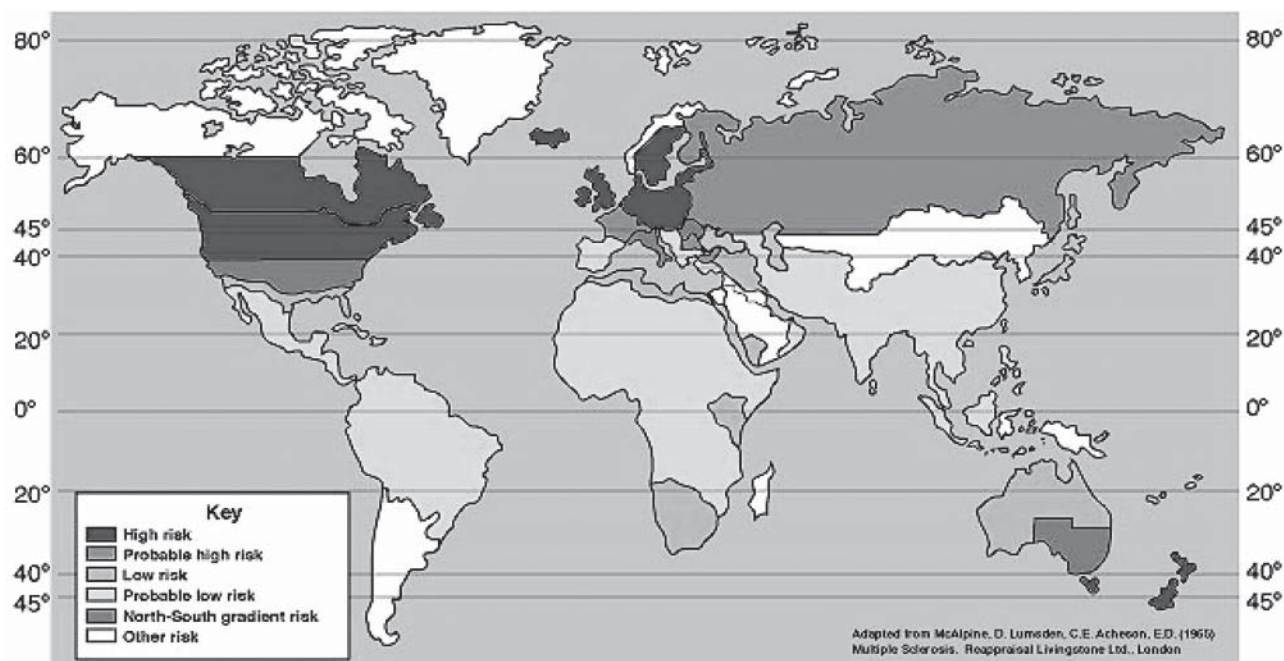
Η εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου χρονολογείται από το 14ο αιώνα (χωρίς να αποκλείεται η εμφάνισή τους και παλαιότερα).² Από το 1868 που ο πατέρας της κλινικής νευρολογίας Jean Martin Charcot (1825-1893) στο "The Lectures on the Diseases of the Nervous System"³ περιέγραψε τη νόσο μέχρι σήμερα, το/τα αίτια της παραμένουν άγνωστα.²

Στην ανασκόπηση αυτή επιχειρείται μια προσέγγιση της αιτιοπαθογένειας της νόσου μέσα από τα δεδομένα της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας.

2. Επιδημιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτες της περιγραφικής επιδημιολογίας της νόσου γίνεται διάκριση τριών ζωνών συχνότητας: (α) την υψηλή, με επιπολασμό >30 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (β) τη μέση, με επιπολασμό 5-25 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους και (γ) τη χαμηλή, με επιπολασμό <5 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (εικ. 1).⁴ Η ΣΚΠ είναι σπάνια στις τροπικές περιοχές και συνήθης στις εύκρατες, με χαρακτηριστική αύξηση της συχνότητας καθώς απομακρυνόμαστε από τον ισημερινό.⁴ Εξαιρούνται όμως πληθυσμοί με μια γενετική ευαισθησία ή προστασία ως προς την ασθένεια, π.χ. ο Ιαπωνικός, στον οποίο η ασθένεια δεν είναι συχνή και ενίοτε εμφανίζει άλλα κλινικά χαρακτηριστικά.⁴

Οι μελέτες μεταναστών αναδεικνύουν τη συμμετοχή γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων



Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή της ΣΚΠ. (Ευγενής παραχώρηση του εκδοτικού οίκου Elsevier Inc από το βιβλίο McAlpine: Multiple sclerosis 1996)

στην εμφάνιση της νόσου.⁵ Μετανάστες που μετακινούνται από μια χώρα με αυξημένη συχνότητα ΣΚΠ σε μια χώρα με μικρή συχνότητα, παρουσιάζουν στη νέα χώρα μικρότερη συχνότητα νόσησης. Επίσης μετανάστες από χώρα με μικρή συχνότητα ΣΚΠ σε μια χώρα με μεγαλύτερη συχνότητα νόσησης, παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα νόσησης. Οι σχετικές έρευνες τονίζουν την ύπαρξη μιας κρίσιμης ηλικίας αλλαγής του κινδύνου, η οποία είναι μεταξύ 13–20 ετών. Αυτά τα δύο πρότυπα δεν ισχύουν για τη δεύτερη γενεά, η οποία φαίνεται ότι διατηρεί λιγότερο την πιθανότητα νόσησης της χώρας από την οποία προήλθαν οι μετανάστες γονείς.⁵

Περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς είναι ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, η διατροφή, η έκθεση σε ζώα, το τραύμα του ΚΝΣ, χημικές ουσίες, μέταλλα, γεωγραφικοί και επαγγελματικοί παράγοντες.⁵ Ειδικότερα η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία θεωρήθηκε ότι ασκεί προστατευτική δράση στην εκδήλωση και στη βαρύτητα της νόσου, με πιο πιθανό μηχανισμό την αυξημένη παραγωγή του παραγώγου της βιταμίνης D, 1,25-(OH)₂D₃, που έχει αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η έλλειψη 1,25-(OH)₂D₃ και η εμφάνιση καταγμάτων/μειωμένης οστικής πυκνότητας είναι συχνότερα στους ασθενείς με ΣΚΠ σε σύγκριση με τους μάρτυ-

ρες.⁵ Επίσης, η ψυχολογική καταπόνηση (στρες) φαίνεται ότι αποτελεί εκλυτικό παράγοντα στην εκδήλωση της νόσου και σχετίζεται με τον αριθμό των εξάρσεων και κατά συνέπεια στην κλινική πορεία της νόσου.⁶

Στις αναπτυγμένες χώρες η συχνότητα της νόσου είναι αυξημένη, κάτι που αποδίδεται στο μικρότερο ποσοστό εμφάνισης παιδικών ασθενειών στους πληθυσμούς αυτούς. Η μικρότερη έκθεση σε κοινά μικρόβια στα πρώτα χρόνια της ζωής επηρεάζει την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και οδηγεί στην εμφάνιση αυτοάνοσων και αλλεργικών νόσων (υπόθεση της υγιεινής).⁷ Εμβόλια, όπως αυτό της ηπατίτιδας Β, έχουν ενοχοποιηθεί, αλλά διενεργηθείσες μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει την αιτιολογική σχέση τους με τη νόσο.⁸

Η μεθοδολογία των παραπάνω ερευνών επιδέχεται κριτική, αλλά είναι πιο πιθανό τα σφάλματα να τροποποιούν μια εικόνα παρά να αναδεικνύουν μια σχέση που δεν υπάρχει. Είναι διεθνώς αποδεκτός ο ρόλος ενός ή περισσότερων περιβαλλοντικών παραγόντων, με πιθανότερο παράγοντα τους ιούς, που δρουν σε μικρή ηλικία και σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση του ατόμου προκαλούν τη νόσο. Από τα επιδημιολογικά δεδομένα υπέρ της ιογενούς συμμετοχής είναι επίσης η επιδημική έξαρ-

ση της ασθένειας στα νησιά Φερόες μετά τον αποικισμό των Άγγλων το 1940.⁵

3. Η γενετική της σκλήρυνσης κατά πλάκας

Η ΣΚΠ είναι πολυγονιδιακή νόσος. Υποστηρίζεται επίσης, ότι η ετερογένεια της κλινικής εκδήλωσης και των παθολογοανατομικών ευρημάτων της νόσου, εν μέρει, οφείλονται στη γενετική ετερογένεια των ασθενών.

Σε οικογενείς μελέτες ο βαθμός συμφωνίας για τους μονοζυγωτικούς διδύμους (συγγένεια 100%) ήταν 25–30%, για τους διζυγωτικούς διδύμους (συγγένεια 50%) 3,46%, για τα αδελφία (συγγένεια 50%) 3,46% και για τα ετεροθαλή αδελφία (συγγένεια 25%) 1,32%.⁷ Ο κίνδυνος να νοσήσει ένα παιδί με δύο γονείς ασθενείς είναι 30,5%, ενώ τα υιοθετημένα παιδιά έχουν κίνδυνο ίδιο με αυτόν του γενικού πληθυσμού (0,2%).⁷ Μελέτες σε ετεροθαλή αδελφία δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στη γενετική συνεισφορά του πατέρα ή της μητέρας στη νόσο.⁷ Μικρή συσχέτιση με το μιτοχονδριακό DNA που κληρονομείται από τη μητέρα, έχει βρεθεί σε μερικές μελέτες και για συγκεκριμένους τύπους της ασθένειας (τύπος Device).⁹

Δεδομένης της ανοσολογικής φύσεως της νόσου, η αναζήτηση υπεύθυνων γονιδίων αρχικά επικεντρώθηκε σε στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα στο χρωμόσωμα 6, στο οποίο κωδικοποιούνται κυρίως το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex-MHC), αλλά και ο παράγοντας TNF-α (tumor necrosis factor α), τα γονίδια *TAP* (transporters of antigenic peptides), η *LMP* (large multifunctional protease), οι πρωτεΐνες hsp (heat shock proteins) κ.ά. Στις αρχικές ανοσογενετικές μελέτες παρατηρήθηκε συσχέτιση της νόσου με τα τάξης I αντιγόνα HLA-A3 και HLA-B7 του MHC.⁷ Επίσης άλλα γονίδια της περιοχής, όπως για τον παράγοντα TNF, φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια και στην εξέλιξη της νόσου.^{1,5,9} Πρόσφατες μελέτες, με μοριακές τεχνικές (DNA based) και PCR (polymerase chain reaction- αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης), αναδεικνύουν τη συσχέτιση με τα αλληλία *DRB1*1501*, *DRB5*0101*, *DQB1*0602* και *DQA1*0102* τάξης II του MHC (χρωμόσωμα 6) και γενικότερα με DR2, DR3, DR4 και DQ6 απλότυπους.^{1,5,9} Πρόσφατα στο εργαστήριό μας επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση του αλληλίου *DRB1*1501(DR2)* με τη ΣΚΠ στον ελληνικό πληθυσμό.¹⁰ Το HLA-DP δεν σχετίζεται με τη

ΣΚΠ στη λευκή φυλή, αλλά σχετίζεται με την οπτική νευρομυελίτιδα (neuromyelitis optica-NMO) που συναντάται συχνότερα στην Ιαπωνία.¹¹ Για διαφορετικούς πληθυσμούς, της λευκής φυλής που επικεντρώνονται οι μελέτες, θεωρούνται ως υπεύθυνα για την επιρρέπεια στη νόσο διαφορετικά γονίδια του MHC τάξης II.⁷ Η συμμετοχή των απλοτύπων HLA στην επιρρέπεια στην ασθένεια συνολικά αναλογεί μόνο στο 14% του οικογενειακού κινδύνου.⁹ Ο απλότυπος HLA *DRB1*15(DR2)* σχετίζεται με την πρωϊμότερη έναρξη της ασθένειας (30,3 χρόνια για τους θετικούς και 32,2 για τους αρνητικούς).⁹ Το γονίδιο για την έκφραση του υποδοχέα των οιστρογόνων σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ασθένειας. Μάλιστα βρέθηκε συνεργική δράση του τελευταίου με τον απλότυπο HLA *DRB1*1501* για την εκδήλωση της ΣΚΠ στις γυναίκες.

Μια ενδιαφέρουσα επίσης διαπίστωση είναι η επίδραση των οιστρογόνων στην παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης E (apolipoprotein E-APOE) στα ποντίκια.⁹ Η APOE συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπιδίων και είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας σημαντικός για την ομοίωση, την ανάπτυξη και την επισκευή του νευρικού κυττάρου, ο οποίος βρέθηκε μειωμένος στο ENY ασθενών με ΣΚΠ, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με τους μάρτυρες.⁹ Για τα γονίδια *TAP* και *LMP* δεν έχει βρεθεί συσχέτιση τους με τη νόσο. Πολλά άλλα γονίδια έχουν κατά καιρούς μελετηθεί, όπως του TCR-α, *CTLA-4* και του υποδοχέα IL-4, αλλά τα αποτελέσματα είναι αρνητικά ή αντικρουόμενα.^{7,9}

Μελέτες ανέδειξαν τους τόπους 2p23, 5p13, 6p21 και 19p13 να συνεισφέρουν στην επιρρέπεια για τη νόσο.⁷ Άτομα με σύνδρομο Down έχουν μικρότερο από τον αναμενόμενο κίνδυνο νόσησης, γεγονός που εγείρει υποθέσεις για την ύπαρξη προστατευτικών γονιδίων στο χρωμόσωμα 21, όπως είναι γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των ιντερφερονών και την S100b (β υπομονάδα μιας ασβεστιοδεσμευτικής πρωτεΐνης βλ. αυτοαντιγόνα παρακάτω).¹²

Επίσης άτομα με ανενεργό, λόγω μεταλλάξεων, τον κροσσωτό νευροτροφικό παράγοντα (ciliary neurotrophic factor-χρωμόσωμα 11q12) εκδήλωσαν την ασθένεια νωρίτερα, με σημαντικά κινητικά και στελεχιαία συμπτώματα.⁹ Ο παράγων αυτός έχει τροφικό ρόλο για τα ολιγοδεντροκύτταρα και ευδώνει την παραγωγή μυελίνης.⁹

4. Παθολογική ανατομική της απομυελινωτικής πλάκας στη ΣΚΠ

Η παθογένεια της απομυελινωτικής πλάκας περιλαμβάνει τη φλεγμονή, την απομυελίνωση και τη δημιουργία της αστρογλοιακής ουλής, με τους δύο πρώτους μηχανισμούς να ευθύνονται για τις εξάρσεις της νόσου και τον τελευταίο να αποτελεί χαρακτηριστικό της χρόνιας πλάκας (με άλλοτε άλλο βαθμού επαναμυελίνωση για την οποία υπεύθυνα είναι κύτταρα πρόδρομα των oligοδεντροκυττάρων).¹³ Η απώλεια των νευρικών ινών ποικίλλει από πλάκα σε πλάκα και θεωρείται δευτερογενής της φλεγμονής, αν και έχει βρεθεί πρωτοπαθής βλάβη νευραξόνων σε φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία.¹⁴⁻¹⁶ Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι αυτή η απώλεια των νευρικών ινών στη φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία σχετίζεται με την απομυελίνωση που λαμβάνει χώρα στις απομακρυσμένες πλάκες και λιγότερο με την απομυελίνωση στην περιοχή αυτή και προτείνεται η Βαλλεριανή εκφύλιση (Wallerian degeneration) ως ο πιθανότερος μηχανισμός για αυτό το εύρημα.¹⁷ Τα αντι-γαγγλιοσιδικά αντισώματα αυξάνονται μετά από την αξονική καταστροφή ή είναι το αίτιο αυτής και αποτελούν δείκτη της έκτασή της.¹⁸ Η απομυελίνωση, η καταστροφή των νευ-

ραξόνων και η απόπτωση των νευρώνων είναι τα κύρια αίτια της ατροφίας του εγκεφάλου.¹⁴

Η κλασική μαγνητική τομογραφία, MRI (magnetic resonance imaging) (ακολουθίες T1, T2, πυκνότητας πρωτονίων και Flair), αλλά και νεότερες τεχνικές όπως είναι το PET (positron emission tomography), η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI-fMRI) και άλλες, είναι χρήσιμα εργαλεία για την παρακολούθηση της δημιουργίας και εξέλιξης της ενεργού φλεγμονής, της απομυελίνωσης, της αστρογλοιακής ουλής, της καταστροφής των νευρικών κυττάρων, των νευραξόνων και της επακόλουθης εγκεφαλικής ατροφίας.¹⁹

Η ετερογένεια της νόσου όσον αφορά τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της απομυελινωτικής πλάκας αναφέρεται σε διαφορές των πλακών που παρατηρούνται σε έναν ασθενή, μεταξύ των ασθενών, καθώς και κατά τη διάρκεια του χρόνου στον ίδιο ασθενή (age-dependent). Οι χαρακτηριστικές πλάκες είναι συχνότερες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, στην περικολιακή περιοχή, στα οπτικά νεύρα, στο οπτικό χίασμα, στην παρεγκεφαλίδα, στο στέλεχος και στον νωτιαίο μυελό.²⁰ Οι βιοψίες και οι νεκροτομικές μελέτες έχουν αποκαλύψει τέσσερις διακριτούς αλλά αλληλεπικαλυπτόμενους ιστολογικούς τύπους της απομυελινωτικής πλάκας (πίν. 1).¹⁵ Χαρακτηριστικό είναι ότι κάθε ασθενής εμφα-

Πίνακας 1. Οι ιστολογικοί τύποι της απομυελινωτικής πλάκας¹⁵

Πρότυπο I	Φλεγμονώδεις διηθήσεις (ενεργή πλάκα): Διηθήσεις T-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων Απομυελίνωση: Περιφλεβική φλεγμονή με σαφή όρια Ολιγοδεντροκύτταρα: Διάσωση σχετικά μεγάλου αριθμού Επαναμυελίνωση (ανενεργή πλάκα): Σκαιώδεις πλάκες
Πρότυπο II	Φλεγμονώδεις διηθήσεις (ενεργή πλάκα): Διηθήσεις T-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων και πλασματοκυττάρων. Ύπαρξη αντισωμάτων και συστατικών του συμπληρώματος Απομυελίνωση: Περιφλεβική φλεγμονή με σαφή όρια Ολιγοδεντροκύτταρα: Διάσωση σχετικά μεγάλου αριθμού Επαναμυελίνωση (ανενεργή πλάκα): Σκαιώδεις πλάκες
Πρότυπο III	Φλεγμονώδεις διηθήσεις (ενεργή πλάκα): Διηθήσεις T-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων Απομυελίνωση: Ασαφή όρια και όχι περιφλεβική. Συγκεντρικές ταινιοειδείς περιοχές στην περιφέρεια της πλάκας-balo like Ολιγοδεντροκύτταρα: Σημαντική απόπτωση και εκλεκτική απώλεια της MAG και CNP Επαναμυελίνωση (ανενεργή πλάκα): -
Πρότυπο IV	Φλεγμονώδεις διηθήσεις (ενεργή πλάκα): Διηθήσεις T-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων Απομυελίνωση: Περιφλεβική ή μη, φλεγμονή με σαφή όρια Ολιγοδεντροκύτταρα: Απώλεια σημαντικού αριθμού χωρίς σημάδια απόπτωσης Επαναμυελίνωση (ανενεργή πλάκα): -

νίζει μόνο ένα από τα παραπάνω πρότυπα, χωρίς να αποκλείεται από την παραπάνω μελέτη, με τον μικρό αριθμό περιστατικών, ότι αυτό μπορεί να αλλάξει στην πορεία της νόσου (μετά τα 4 χρόνια) και να εμφανίσει ένα άλλο πρότυπο.¹⁵ Κατά σειρά συχνότητας τα πρότυπα στη μελέτη είναι: II, III, I και IV. Τα δύο πρώτα παρατηρήθηκαν σε όλες τις κλινικές μορφές της νόσου, το III στην οξεία, δηλαδή στη διάρκεια νόσου κάτω από ένα χρόνο, μέχρι τη στιγμή της βιοψίας ή της νεκροψίας και το IV μόνο στην πρωτοπαθή προοδευτική μορφή.

Τα δύο πρώτα πρότυπα παρουσιάζουν ομοιότητες με την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (experimental autoimmune encephalomyelitis-EAE), στην οποία η αρχική καταστροφή της μυελίνης προέρχεται από συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ τα δύο τελευταία πρότυπα εμφανίζουν σημεία διάχυτης ολιγοδενδροπάθειας και πρωτοπαθούς δυστροφίας των ολιγο-δεντροκυττάρων πιθανόν από λοιμογόνους παράγοντες και τοξίνες.^{15,21}

5. Η ανοσολογία της ΣΚΠ

5.1. Η διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων σε φυσιολογικές καταστάσεις και στη ΣΚΠ

Τα T-λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε αθώα TH0 και σε ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία χωρίζονται στα αβ T-λεμφοκύτταρα (αβ CD4+T-λεμφοκύτταρα: TH1 και TH2 και αβ CD8+T-λεμφοκύτταρα) και τα γδ T-λεμφοκύτταρα.

Σε πρόσφατη μελέτη, η έξοδος των αθώνων T-λεμφοκυττάρων από τον θύμο αδένά βρέθηκε μειωμένη σε σημαντικό βαθμό σε ασθενείς με ΣΚΠ με εξάρσεις και υφέσεις που δεν είχαν υποβληθεί σε καμιά θεραπεία, σε σχέση με τους μάρτυρες.²² Η έξοδος αυτή φυσιολογικά μειώνεται με την ηλικία και για τους ασθενείς που μελετήθηκαν ταυτίζεται με αυτήν υγιών ανθρώπων, 30 ετών και μεγαλύτερων. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των περιόδων των εξάρσεων και των υφέσεων. Υποστηρίζεται από τους συγγραφείς της μελέτης αυτής, ότι τα αθώα T-λεμφοκύτταρα που ωριμάζουν και εξέρχονται συνεχώς από τον θύμο αδένά παίζουν ένα ρυθμιστικό ρόλο, αναστέλλοντας τα αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα και επομένως η μειωμένη έξοδός τους από το θύμο αδένά θα μπορούσε να συμβάλλει στην επιρρέπεια του ατόμου για την εμφάνιση αυτοανοσίας.

Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα είναι σημαντικά για την περιφερική επιλογή κλώνων αφού δεσμεύουν αυτόλογα αντιγόνα και απαλείφουν τα T-λεμφοκύτταρα που συνδέονται με αυτά ή δημιουργούν ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα που με έναν όχι καλά αποσαφηνισμένο μηχανισμό περιορίζουν τη διέγερση των αυτόλογων λεμφοκυττάρων (βοηθητικών ή κυτταροτοξικών).²³ Στην ΕΑΕ τα CD4+ CD25+ T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα αναστέλλουν τα αυτοδραστικά TH1 κύτταρα και προστατεύουν από τη νόσο.²⁴ Σε ασθενείς με ΣΚΠ έχει παρατηρηθεί ότι είναι επηρεασμένη η λειτουργία των CD4+ CD25+T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων.²⁵ Ο παθογενετικός ρόλος αυτών των κυττάρων υποστηρίζεται από το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται ο αριθμός τους, κάτι που θα μπορούσε να συνδέεται με την ύφεση της νόσου αυτήν την περίοδο.²⁶

Αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα για τα αυτοαντιγόνα (μυελινικά και μη μυελινικά) της ΣΚΠ (πίν. 2) βρίσκονται στο περιφερικό αίμα τόσο των ασθενών όσο και των υγιών ατόμων, αλλά στους πρώτους αυτά τα κύτταρα είναι ενεργοποιημένα.²⁷⁻³⁰ Σε πρόσφατη μελέτη, τα ειδικά για τη μυελίνη αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα στους ασθενείς είχαν υψηλότερη συγγένεια με τα αυτοαντιγόνα από τα αντίστοιχα κύτταρα των μαρτύρων, τονίζοντας ίσως έτσι την πολλαπλή συμμετοχή του συστήματος HLA στην επιλογή των T-λεμφοκυττάρων και στην επιρρέπεια στη νόσο (MHC περιορισμός-MHC restriction).³¹

Η ύπαρξη συγκεκριμένων μυελινικών αυτοαντιγόνων σχετίζεται με συγκεκριμένους κλινικούς τύπους της ΣΚΠ. Η εγκάρσια μυελίτιδα και ο τύπος Devic σχετίζονται με τα μόρια MBP και PLP, ο τύπος Marburg με το MBP, η κλασική χρονία ΣΚΠ με το MOG και η χρονία ΣΚΠ με συμμετοχή του αμφιβληστροειδούς και του ραγοειδούς χιτώνα με τη S100β (σε ένα 20% των ασθενών με ΣΚΠ υπάρχει συμμετοχή του αμφιβληστροειδούς -periphlebitis retinae-που ανιχνεύεται με φλουοραγγειογραφία).²⁷

5.2. Η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων σε φυσιολογικές καταστάσεις και στη ΣΚΠ

Στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, πέραν των άλλων παραγόντων, σημαντικό ρόλο παίζει το κυτταρικό στρες, το οποίο σηματοδοτούν ενδογενή και μικροβιακά μόρια. Στο αρχικό στάδιο της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, η αντιγονοπαρουσίαση (η παρουσίαση δηλαδή του αντιγόνου στα T-λεμφοκύτταρα από τα APC -antigen presenting cells, αντιγονοπαρουσιαστι-

Πίνακας 2. Τα αυτοαντιγόνα στην ΣΚΠ*Μυελινικά αυτοαντιγόνα*

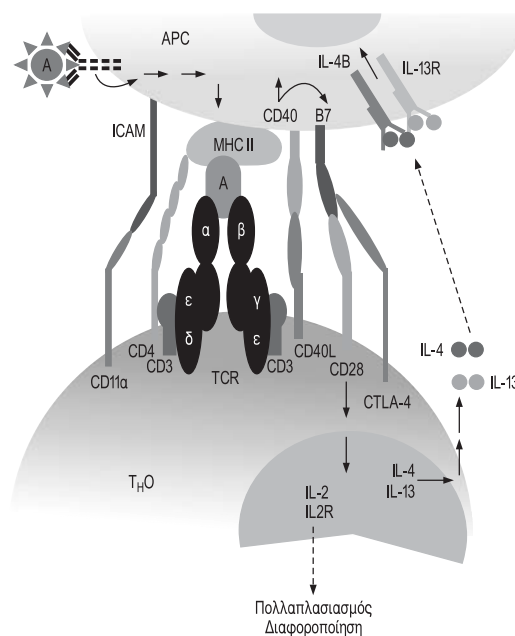
MBP ²⁷	Εκφράζεται στο ΚΝΣ, στο ΠΝΣ, στον θύμο αδένα και στα λεμφικά όργανα. Υπάρχουν τρεις ισομορφές. Το κυριότερο αντιγόνο με το οποίο γίνεται ανοσοποίηση με την παρουσία ενισχυτικού (Freund ενισχυτικό) στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΕΑΕ)
PLP ²⁷	Εκφράζεται στο ΚΝΣ και στο θύμο
MOG ²⁷	Εκφράζεται κυρίως στο ΚΝΣ. Ανήκει στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών
MAG ²⁷	Εκφράζεται στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ. Ανήκει στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών
CNPase ²⁷	Εκφράζεται σε ολιγοδεντροκύτταρα, κύτταρα Schwann κύτταρα φωτούποδοχείς και λεμφικούς ιστούς
TAL ²⁷	Εκφράζεται σε ολιγοδεντροκύτταρα. Ένζυμο του δρόμου των φωσφορικών πεντοζών. Διατηρεί την κυτταρική ακεραιότητα που απειλείται από οξυγονούχα προϊόντα μεταβολισμού και συμβάλλει στην σύνθεση νουκλεϊκών οξέων και λιπιδίων κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου
Sulfatide ²⁸	Γλυκοσφιγγολιπίδιο της μυελίνης
OSP ²⁹	Πρωτεΐνη που παράγεται από τα ολιγοδεντροκύτταρα
<i>Μη μυελινικά αυτοαντιγόνα</i>	
Άλφα Β-κρυσταλλίνη ²⁷	Πρωτεΐνη του stress. Εκφράζεται στο ΚΝΣ και σε άλλους ιστούς, όπως στο θύμο
S100 βήτα πρωτεΐνη ²⁷	Πρωτεΐνη που συνδέεται με το ασβέστιο. Εκφράζεται κυρίως στα αστροκύτταρα στα μικρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ, στον αμφιβληστροειδή, αλλά και σε άλλους ιστούς του σώματος καθώς και στον θύμο
Hsp ²⁷	Πρωτεΐνες του θερμικού σοκ

Αντιγόνα αμφιβληστροειδούς³⁰

MBP: myelin basic protein, PLP: proteolipid protein, MOG: myelin oligodendrocyte protein, MAG: myelin-associated glycoprotein, CNPase: 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, TAL:transaldolase, OSP: oligodendrocyte specific protein.

κά κύτταρα-) και η προδιέγερση των αθώων Τ-λεμφοκυττάρων (TH0) οδηγεί στη διαφοροποίησή τους σε δραστικά βοηθητικά (CD4+) TH1 ή TH2 λεμφοκύτταρα. Η διέγερση των βοηθητικών λεμφοκυττάρων γίνεται μετά την αναγνώριση αντιγόνων στην αύλακα του μορίου MHC τάξης II στην επιφάνεια των APC, με τη βοήθεια του TCR υποδοχέα τους (τριμοριακό σύμπλεγμα), παρουσία συνδιεγερτικών μορίων (B7.1, B7.2 ίσως και άλλων) (εικ. 2). Τα B7.1 μόρια εκφράζονται στις οξείες πλάκες, ενώ B7.2 μόρια εκφράζονται στα μακροφάγα, πλακών ποικιλής διάρκειας.³² Τα κυτταροτοξικά CD8+Τ-λεμφοκύτταρα, αντίθετα με τα βοηθητικά, ενεργοποιούνται συνδεδόμενα με το σύμπλεγμα αντιγόνου-MHC τάξης I στην επιφάνεια των κυττάρων. Αντισώματα κατά του υποδοχέα TCR πιθανώς να αποτελέσουν μελλοντική θεραπεία για τη νόσο.³³

Ως APC στο ΚΝΣ μπορούν να δράσουν τοπικά ή εισερχόμενα από την περιφέρεια κύτταρα. Τα μόρια MHC τάξης II εκφράζονται στις πλάκες ασθενών, ενώ απουσιάζουν από το φυσιολογικό νευρικό ιστό.²⁷ Η υψηλή αυτή έκφραση μορίων MHC διατηρείται και στις ανενεργές πλάκες από την ενεργή μικρογλοία.²⁷ Τα μόρια MHC τάξης II εκφράζονται στα όρια της πλάκας, ενώ τα MHC τάξης I εκφράζονται στα όρια



Εικόνα 2. Η ενεργοποίηση των αθώων βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (TH) από τα αντιγόνα (Α). Η αλληλεπίδραση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στα αντιγονοπαρουσιακά κύτταρα (APC) με τον υποδοχέα (TCR) και τις χαρακτηριστικές επιφανειακές πρωτεΐνες (CD) των Τ-λεμφοκυττάρων προκαλεί έκλυση ιντερλευκινών (IL), CTLA: σχετιζόμενη με τα Τ-λεμφοκύτταρα κυτταρολυτική πρωτεΐνη, ICAM: διακυττάριο μόριο προσκόλλησης

της πλάκας, στο κέντρο της γλοιωτικής πλάκας και στη φυσιολογική λευκή ουσία ασθενών.³⁴ Η έκφραση των μορίων MHC κυρίως από τη μικρογλοία δεν περιορίζεται μόνο σε φλεγμονώδεις καταστάσεις του ΚΝΣ, αλλά και σε νευροεκφυλιστικές, όπως είναι η Alzheimer.²¹ Προτείνεται λοιπόν ότι τα μόρια αυτά είναι δείκτες της ανοσολογικής επαγρύπνησης στο ΚΝΣ. Τα κυριότερα APC είναι τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα, ενώ μικρότερη ως καθόλου ικανότητα αντιγονοπαρουσίασης εμφανίζουν τα αστροκύτταρα (τα τελευταία φαίνεται ότι εκφράζουν μόρια MHC τάξης II και παίζουν αντιγονοπαρουσιαστικό ρόλο στις χρόνιες ενεργές πλάκες).³¹ Το Glatiramer acetate (GA) (L-glutamic acid, L-lysine, L-alanine, & L-tyrosine), ένα ήδη κυκλοφορούν φάρμακο για τη ΣΚΠ, συνδέεται με μόρια MHC και ανταγωνίζεται τα διάφορα μυελινικά αντιγόνα. Επίσης ενεργοποιεί τις αποκρίσεις TH2, ενεργοποιεί αντιγονοειδικά κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα και τα GA-ειδικά κύτταρα στον εγκέφαλο εκκρίνουν τον νευροτροφικό παράγοντα BDNF (brain-derived neurotrophic factor) και τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-10 και TGF- β .³³

Το μοντέλο της κλωνικής επιλογής στο θύμο και στην περιφέρεια, που για πολλούς είναι προστατευτικός μηχανισμός κατά της αυτοανοσίας, δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνο του συγκεκριμένες ανοσολογικές αποκρίσεις: (α) το γεγονός ότι η πλειοψηφία των μικροβιακών αντιγόνων παρουσιάζει μερική ομολογία με ενδογενή μόρια με αποτέλεσμα η μοριακή μίμηση να αποτελεί τον κανόνα και όχι την εξαίρεση στις ανοσολογικές αντιδράσεις και (β) την ύπαρξη αυτοδραστικών στοιχείων του ανοσοποιητικού για σημαντικά ενδογενή μόρια του οργανισμού σε υγιείς ανθρώπους. Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ένα νέο δυναμικό μοντέλο που δεν αναιρεί ήδη επιβεβαιωμένες γνώσεις του παλιού αλλά το συμπληρώνει, το πρότυπο του immunological homunculus (ανοσολογικό οργανοειδικό ανθρωπάριο). Σύμφωνα με αυτό κάθε αυτοαντιγόνο χαρακτηριστικό για κάθε όργανο, στο οποίο το μόριο αυτό εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες (signature of the organ), αντιπροσωπεύεται και αναγνωρίζεται από έναν αριθμό T- και B- λεμφοκυττάρων μέσω των υποδοχέων τους (TCR, BCR) για αυτό. Στη συνέχεια άλλα λεμφοκύτταρα του οργανισμού μέσω πάλι των υποδοχέων τους (TCR, BCR) συνδέονται με τους προαναφερθέντες υποδοχείς (αντιδιστυπικά κύτταρα) και όλα μαζί συνιστούν ένα δίκτυο με ανασταλτικούς και διεγερτικούς μηχανισμούς, όπως ακριβώς είναι τα δίκτυα των νευρώνων στο ΚΝΣ. Στο σχηματισμό αυτού του δικτύου

και στην επιλογή των κυττάρων συμμετέχει ο θύμος αδένας και η περιφέρεια με τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Με αυτόν τον τρόπο ο οργανισμός έχει για κάθε όργανο έναν μικρό αριθμό ανοσολογικών δικτύων που το αντιπροσωπεύουν, κάτι ανάλογο με την τοπογραφική αντιπροσωπείωση που υπάρχει στον φλοιό του εγκεφάλου για όλο το σώμα. Έτσι σε μια κατάσταση φλεγμονής σε έναν ιστό λόγω μικροβιακής λοίμωξης, το ανοσοποιητικό σύστημα και τα APC παρουσιάζουν και ξένα και ενδογενή μόρια (αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερες ποσότητες στο όργανο, ακόμη και ξένους επιτόπους που παρουσιάζουν σημαντική ομολογία με ενδογενείς), αλλά λόγω ύπαρξης του δικτύου η απάντηση στα τελευταία αναστέλλεται και έτσι ο οργανισμός αποφεύγει την αυτοανοσία. Θα μπορούσε σύμφωνα με το παραπάνω πρότυπο να ειπωθεί ότι είμαστε υγιείς επειδή υπάρχει πρωτογενώς αυτοανοσία.³⁵

Ο εμβολιασμός με απενεργοποιημένα αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα ή πεπτιδία του υποδοχέα TCR ή με συνθετικά πεπτιδία MBP ενεργοποιεί ανοσολογικές ρυθμιστικές-κατασταλτικές απαντήσεις που μοιάζουν με εκείνες που εμφανίζονται όταν υπάρχει κλωνική ενεργοποίηση και επέκταση διεγερμένων αυτόλογων T-λεμφοκυττάρων (ιδιοτυπικά-αντι-ιδιοτυπικά δίκτυα) και επομένως θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό μέτρο για την καταστολή της ενεργοποίησης αυτών των κυττάρων.³³

5.3. Ο ρόλος των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων στη ΣΚΠ

5.3.1. Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα στη ΣΚΠ. Στη ΣΚΠ σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα αποφεύγουν τους μηχανισμούς απάλειψης και ενεργοποιούνται στην περιφέρεια εισερχόμενα σε επόμενα στάδια στο ΚΝΣ, αφού αποφεύγουν τον επαγόμενο από ενεργοποίηση αποπτωτικό θάνατο (activation-induced T-cell death-AICD). Η εξάλειψη των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων μέσω της AICD είναι ένας αποπτωτικός μηχανισμός εξαρτώμενος από το μόριο CD95 που λειτουργεί ως φυσιολογικός ρυθμιστικός μηχανισμός, έτσι ώστε να αποφεύγεται η πιθανότητα αυτοάνοσης αντίδρασης, αλλά φαίνεται ότι δεν λειτουργεί κανονικά στη ΣΚΠ. Αυξημένος αριθμός από ειδικά για τη μυελίνη T-λεμφοκύτταρα απομονώθηκαν από ασθενείς, με την παρουσία ενός αντιαποπτωτικού αντισώματος κατά του CD95. Επίσης ο αντιαποπτωτικός παράγοντας Bcl-2 που εκφράζεται από τα ολιγο-δεντροκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα, φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο.³⁶ Τα γλυκοκορτικοειδή που χρησιμο-

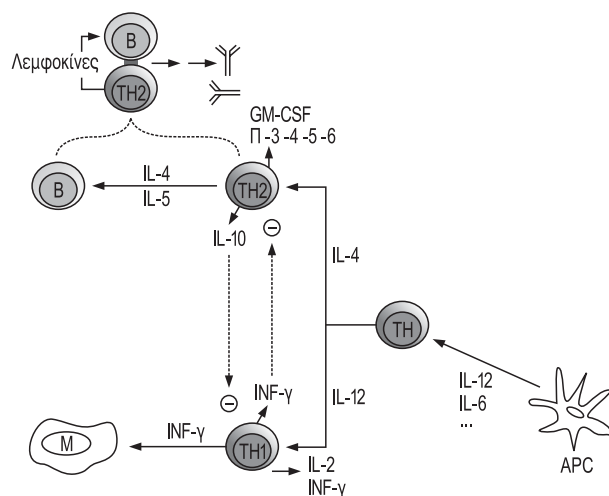
ποιούνται στη νόσο προκαλούν απόπτωση των Τ-λεμφοκυττάρων, αλλά τελικά προστατεύουν αυτά τα κύτταρα από τη CD95-εξαρτώμενη απόπτωση, κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει την αποτυχία τους ως χρονίας θεραπείας.³⁶ Η θεραπεία με IFN- β μειώνει την αντίσταση των Τ-λεμφοκυττάρων στην απόπτωση.³⁷

Μελέτη σε ασθενείς με ΣΚΠ αποκάλυψε ότι τα αυτόλογα Τ-λεμφοκύτταρα προέρχονται κυρίως από τη δεξαμενή των αθών Τ-λεμφοκυττάρων κάθε φορά που ξεκινά η δημιουργία μιας πλάκας στο ΚΝΣ. Αυτά τα κύτταρα διαφοροποιούνται είτε σε δραστικά και μετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία, είτε παρακάμπτουν το στάδιο αυτό και διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης.³⁸

Όπως είναι γενικότερα γνωστό, τα TH1 κύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα, αυξάνοντας την ικανότητά τους για φαγοκυττάρωση και καταστροφή των ενδοκυττάρων αντιγόνων, ενώ τα TH2 κύτταρα ενεργοποιούν τα Β-λεμφοκύτταρα για παραγωγή αντισωμάτων για την αντιμετώπιση εξωκυττάρων διαλυτών αντιγόνων.

Στην ΕΑΕ γίνεται ανοσοποίηση με μυελινικά αντιγόνα και ενισχυτικό (Freund) και αναπτύσσονται μηχανισμοί TH1 κατά την έξαρση της νόσου και TH2 κατά την ύφεση αυτής.²¹ Υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ των δύο αυτών μηχανισμών (εικ. 3). Στον άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί μια τόσο σαφής πολικότητα των κυτταρικών φαινοτύπων και τα κύτταρα TH1 και TH2 φαίνεται να είναι τα δύο άκρα ενός ευρέος φαινοτυπικού φάσματος λεμφοκυττάρων. Αν και θεωρείται ότι η ΣΚΠ είναι ένας μηχανισμός TH1, στις εξάρσεις της νόσου στο ENY ασθενών βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα όχι μόνο της IFN- γ , μιας κυτοκίνης εκκρινόμενης κυρίως στους μηχανισμούς TH1, αλλά και των ιντερλευκινών IL-4 και IL-10 που θεωρείται ότι εκκρίνονται στους TH2 μηχανισμούς.³⁶ Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι δεν υπάρχει ένα χαρακτηριστικό πρότυπο κυτοκινών, αλλά τονίζεται ο συγχυτικός ρόλος που παίζει στο πρότυπο αυτό η θεραπεία της νόσου και οι ενδεχόμενες επιδράσεις της στην έκκριση των κυτοκινών.³⁶ Η IFN- β επηρεάζει την ισορροπία κυτοκινών των αντιδράσεων TH1 και TH2 ευνοώντας τις αντιδράσεις TH2, αλλά είναι δύσκολη η σαφής απόδειξη του βιολογικού αυτού φαινομένου.³⁷

Ενδείξεις ότι η ΣΚΠ δεν μπορεί να αποδίδεται μόνο σε μηχανισμούς TH1, αλλά και σε TH2 είναι η παραγωγή αντισωμάτων με τη χαρακτηριστική ύπαρξη ολιγοκλωνικών IgG ζωνών στο 95% των ασθενών



Εικόνα 3. Η έκλυση διαφόρων ιντερλευκινών (IL) και ιντερφερόνης- γ (IFN- γ) ρυθμίζει την ισορροπία TH1/ TH2 και την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων (B) ή των μακροφάγων (M). APC: αντιγονοπαρουσιακά κύτταρα, GM-CSF: παράγων διέγερσης των αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων, \ominus : αναστολή

και η αντισωματοεξαρτώμενη φαγοκυττάρωση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος που παρατηρούνται σε απομυελινωτικές πλάκες.³⁹ Τα αντισώματα αυτά είναι κυρίως IgG1, αλλά και IgG2 και IgG3 σε ορισμένους ασθενείς. Έχουν επίσης ανιχνευθεί αντισώματα IgM σε εξάρσεις της νόσου αναδεικνύοντας την πρόσφατη (νέα) αντιγονική διέγερση, καθώς και αντισώματα IgA σε μερικούς ασθενείς.^{20,39} Συζητείται ο προστατευτικός ρόλος των δύο τελευταίων για την αποκατάσταση βλαβών και επαναμυελίνωσης στο ΚΝΣ.³⁹ Τα αντισώματα που παράγονται φαίνεται ότι ενώνονται με μια ποικιλία ιογενών αντιγόνων, αλλά και αυτοαντιγόνων (MBP, PLP, MOG), ενώ στους ασθενείς έχουν βρεθεί αυξημένα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τα αντισώματα TgA (thyroglobulin antibody), TMA (thyroid microsomal antibodies), TPO-A (thyroperoxidase antibodies), ANA (anti nuclear antibodies), aCl (anticardiolipin) και SMA (smooth muscle antibody), ιδιαίτερα στην προοδευτική μορφή και κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου, που εμφανίζονται στον ΣΕΛ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.³⁹⁻⁴¹ Η παρουσία αντισωμάτων αντι-MOG σχετίζεται με την πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προοδευτική μορφή της νόσου καθώς και με τη βαρύτητά της.⁴¹ Επίσης ασθενείς με αντισώματα αντι-MOG εμφάνιζαν εξάρσεις νωρίτερα και συχνότερα από ασθενείς χωρίς αυτά τα αντισώματα.⁴¹ Σημειώνεται ότι η ανίχνευση των κFLC (κ free light chains-FLC) στο ENY μπορεί να δώσει τις ίδιες ή περισσότερες πληρο-

φορίες με την ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών, βοηθώντας στη διάγνωση της νόσου.³⁹

Σε πρόσφατη μελέτη, με περιορισμένο αριθμό δειγμάτων, αναδείχθηκε ότι το 50% των Β-λεμφοκυττάρων είναι ειδικά για το μόριο MBP και σχετίζονται κυρίως με πλάκες περικοιλιακά και στην παρεγκεφαλίδα.⁴²

Οι hsps (heat shock proteins, πρωτεΐνες θερμικού σοκ) παράγονται σε κυτταρικό στρες. Τα γδ Τ-λεμφοκύτταρα, μια ξεχωριστή ομάδα CD4-/CD8- λεμφοκυττάρων αναγνωρίζουν την hsp60 που παράγεται από ολιγοδεντροκύτταρα στα όρια μιας χρονίας ενεργής πλάκας στο ΚΝΣ.²⁷ Τα γδ Τ-λεμφοκύτταρα εντοπίζονται επίσης σε αυξημένη ποσότητα στο περιφερικό αίμα και στο ΕΝΥ ασθενών και συμμετέχουν στην καταστροφή των ολιγοδεντροκυττάρων.²⁷ Τα υψηλά επίπεδα hsp60 στις οξείες και χρόνιες ενεργές πλάκες αντανakλούν τη διάσωση περισσότερων ολιγοδεντροκυττάρων.²⁷ Οι hsp65 και hsp70 (παράγεται και από τον άνθρωπο) παράγονται από βακτήρια και παρουσιάζουν ομολογία με τις ενδογενείς, υποδηλώνοντας έτσι μια πιθανή συμμετοχή των βακτηρίων στην παθογένεια της νόσου και στην υποτροπή της μετά από λοιμώξεις.^{8,43} Επίσης η hsp70 βρέθηκε ότι βοηθά στην επεξεργασία μορίου MBP στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ενισχύοντας έτσι την αντιγονοπαρουσίαση επιτόπων του μέσω των μορίων ΜHC τάξης II.⁴⁴

Προτείνεται τέλος ο προστατευτικός ρόλος των ατόλων Τ-λεμφοκυττάρων. Τ-λεμφοκύτταρα ειδικά για τη MBP προστατεύουν το νευρικό ιστό μετά από τραύμα του νευρικού συστήματος τόσο ανατομικά όσο και λειτουργικά.⁴⁵ Επίσης Τ-λεμφοκύτταρα ειδικά για τα μόρια MBP και MOG, αλλά και τα Β-λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα εκφράζουν νευροτροφικούς παράγοντες όπως είναι ο BDNF και υποδοχείς τους, είτε σε μόνιμη βάση είτε μετά από διέγερση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* στις απομυελινωτικές πλάκες.⁴⁶

5.3.2. Συμμετοχή άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στη ΣΚΠ. Έχει επίσης αναφερθεί διαταραχή στον αριθμό και τη λειτουργία των κυττάρων φυσικών φονέων (NK κύτταρα), στη ΣΚΠ. Η έκκριση από αυτά τα κύτταρα ή υποπληθυσμούς αυτών, των ιντερλευκινών IL-5 και IL-13 φαίνεται ότι σχετίζεται με την ύφεση της νόσου και την καταστολή των κυττάρων⁴¹ TH1.

Τα μακροφάγα του αίματος, τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και τα δραστικά αστροκύτταρα συμβάλλουν με πολλούς τρόπους στην ανάπτυξη της φλεγμονής και της επικείμενης ιστικής καταστροφής, αλλά και της επανα-μυελίνωσης.⁴⁷ Στον πίνακα 3 συνοψίζονται οι τρόποι με τους οποίους υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις ότι καταστρέφονται η μυελίνη και τα ολιγοδεντροκύτταρα στη ΣΚΠ.^{27,36,48,49} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η κυτταροτοξική επίδραση των μολυσμένων με τον ιό HHV-6 Τ-λεμφοκυττάρων στα ολιγοδεντροκύτταρα.⁵⁰ Μελλοντικές θεραπείες προσανατολισμένες στους παρακάτω μηχανισμούς ίσως μπορέσουν να αναστρέψουν την πορεία της νόσου.

Στην παθογένεια της νόσου συμμετέχουν και μαστοκύτταρα, τα οποία φυσιολογικά δεν εντοπίζονται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Τα μαστοκύτταρα εμφανίζονται κυρίως στις χρόνιες πλάκες ως συνέπεια μάλλον της φλεγμονώδους διαδικασίας και συμβάλλουν στη διάνοιξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και κατά συνέπεια στη διήθηση των κυττάρων της φλεγμονής στο ΚΝΣ.⁵¹

5.4. Ο ρόλος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των διαλυτών μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος

Η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι σημαντική για την εκκίνηση της φλεγμονώδους διαδικασίας στο ΚΝΣ. Το ενδοθήλιο του ΑΕΦ έχει ενεργό ρόλο στη φλεγμονή αυτή, αφού παρουσιάζει αντιγόνα στα λεμφοκύτταρα (μέσω του μορίου

Πίνακας 3. Τρόποι καταστροφής της μυελίνης και των ολιγοδεντροκυττάρων στη ΣΚΠ

TNF-a, αντισώματα, συμπλήρωμα³⁶

Διεγερμένα μακροφάγα (προέρχονται από μονοκύτταρα του αίματος αλλά και από τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα, αν και τα τελευταία φαίνεται ότι επικρατούν σε πρόσφατες πλάκες)⁴⁹

Κυτταροτοξικά CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα³⁶

Απόπτωση εξαρτώμενη από την παρουσία της IFN-γ³⁶

Η έκφραση της συγκυτίνης (syncytin) (γλυκοπρωτεΐνη που κωδικοποιείται από ενδογενείς ρετροϊκές αλληλουχίες) στα αστροκύτταρα προκαλεί την απελευθέρωση ουσιών τοξικών για τα ολιγοδεντροκύτταρα⁵⁰

Από τα γδ Τ-λεμφοκύτταρα²⁷

MHC τάξης II), εκκρίνει μεσολαβητές της φλεγμονής και επηρεάζεται από αυτούς μεταβάλλοντας τη διαπερατότητά του. Από τον ΑΕΦ θα περάσουν μόνο τα αντιγονοειδικά λεμφοκύτταρα που θα επιλεχθούν μέσα από μηχανισμούς αντιγονοπαρουσίωσης και αναγνώρισης.⁵² Επίσης τα Τ-λεμφοκύτταρα εμφανίζουν MHC περιοριζόμενη (MHC-restricted) κυτταροτοξικότητα για τα ενδοθηλιακά κύτταρα του ΑΕΦ, με αποτέλεσμα τη διάνοιξη.⁵³

Η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης που εκφράζονται στο ενδοθήλιο των αγγείων παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονής.¹³ Στις πλάκες, δύο ζεύγη μορίων που εκφράζονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα και το ενδοθήλιο αντίστοιχα, το LFA-1-ICAM-1 και το VLA-4-VCAM-1, παρουσία χυμοκινών συμβάλλουν στην εξαγγείωση των Τ-λεμφοκυττάρων.²¹ Διαλυτές μορφές των μορίων αυτών (sCAMS) δηλώνουν ρυθμιστικούς μηχανισμούς που εμποδίζουν την εξαγγείωση των Τ-λεμφοκυττάρων και άρα της ενεργότητας της φλεγμονής.⁵⁴ Είναι σημαντικό ότι η υψηλή έκφραση αυτών των μορίων βρέθηκε και σε περιοχές του ΚΝΣ χωρίς ανάπτυξη φλεγμονής, κάτι που δείχνει μια διάχυτη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο ΚΝΣ στη ΣΚΠ.²¹ Πρόσφατα στις ΗΠΑ εγκρίθηκε για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας μορφής ΣΚΠ φάρμακο (natalizumab) που περιέχει αντισώματα κατά του VLA-4.⁵⁵ Το φάρμακο επανεκτιμάται λόγω δύο περιστατικών που εμφάνισαν προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (progressive multifocal leukoencephalopathy-PML) και κατέληξαν. Άλλα αντισώματα κατά μορίων προσκόλλησης δοκιμάζονται επίσης.³³ Η θεραπεία με IFN-β μειώνει την έκφραση των CAMS στα κύτταρα, τα μετατρέπει σε διαλυτές μορφές που με τη σειρά τους συνδέονται στη επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων στους υποδοχείς τους, εμποδίζοντάς τα να ενωθούν με το ενδοθήλιο.³⁷

Οι κυτοκίνες (IL-1, IL-2, IL-10, IL-13, IL-18, TNF-α, TNF-β, IFN-γ, TGF-β) είναι μεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας που λαμβάνει χώρα στη ΣΚΠ.^{41,43} Μια νέα ιντερλευκίνη, η IL-15, που ανήκει στην κατηγορία των προφλεγμονωδών κυτοκινών (έχει παρόμοιες βιολογικές ενέργειες στα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα με την IL-2, η οποία προκαλεί τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίησή τους), βρέθηκε αυξημένη σημαντικά σε ασθενείς κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου, σε σχέση με τις περιόδους των υφέσεων και τους μάρτυρες.⁵⁶ Πιθανές μελλοντικές θεραπείες εστιάζονται στη χρήση ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών (IL-4, IL-10 και TGF-β) και αντισωμάτων (αντι-TNF-α, αντι-IL-12 και μάλιστα κατά κυτοκινών της οικογένειας της IL-12 όπως εί-

ναι η IL-23 και IL-27).³³ Η θεραπεία με IFN-β προκαλεί μείωση των κυτοκινών και των υποδοχέων τους, αναστέλλοντας έτσι την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ.³⁷ Μερικές άλλωστε χυμοκίνες (IFN-γ, TNF-α, -β κ.ά.) έχουν και αγγειογενετικό ρόλο στις πλάκες. Προτείνεται ότι η αγγειογένεση αποτελεί σημαντικό παράγοντα ανάπτυξης και επέκτασης των πλακών και συνεπώς της χρονιότητας της νόσου και άρα αποτελεί πιθανό θεραπευτικό στόχο.^{21,57} Άλλωστε η IFN-β, συγκεκριμένα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (όπως κυκλοφωσφαμίδη και μιτοξανθρόνη) αναστέλλουν την αγγειογένεση.⁵⁷

Οι στρωματικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases-MMP) συμβάλλουν επίσης στη διάνοιξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και στη μυελινική καταστροφή και αποτελούν δείκτες της ενεργότητας της νόσου (κυρίως η MMP-9).⁵⁸ Η θεραπεία με IFN-β προκαλεί μείωση της παραγωγής των μεταλλοπρωτεϊνών.³⁷

Σημαντικός είναι ο ρόλος των ιντερφερονών στην παθογένεια αλλά και στη θεραπεία της νόσου. Η IFN-γ (τύπου II ιντερφερόνη) είναι ο κύριος ενεργοποιητής των μακροφάγων.⁵⁹ Οι IFN-α και IFN-β (τύπου I ιντερφερόνες) αναστέλλουν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων, την παραγωγή της IL-2 και την έκφραση του IL-2r, ανταγωνιζόμενες τις δράσεις της IFN-γ. Στη ΣΚΠ η ικανότητα παραγωγής αυτών των ιντερφερονών είναι ελαττωματική και αλλάζει ανάλογα στην πορεία της νόσου.³⁷ Η IFN-β εμποδίζει επίσης την έκφραση μορίων MHC τάξης II η οποία εξαρτάται από την IFN-γ και επίσης την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων.³⁷

5.5. Το φαινόμενο της επιτοπικής διασποράς

Επιτοπική διασπορά είναι η αλλαγή του στόχου των Τ-λεμφοκυττάρων και άρα της ανοσολογικής αντίδρασης κατά διαφορετικών επιτόπων που βρίσκονται είτε στο αρχικό μόριο (ενδομοριακή επιτοπική διασπορά-intramolecular epitope spreading), είτε σε άλλο μόριο από το αρχικό (διαμοριακή επιτοπική διασπορά-intermolecular epitope spreading).⁶⁰ Η επιτοπική διασπορά προτείνεται ότι ευθύνεται για τον μεγάλο αριθμό των αυτοαντιγόνων, διαδικασία κατά την οποία η αρχική αντίδραση των Τ-λεμφοκυττάρων σε ένα αντιγόνο μετατοπίζεται σε άλλα, με μείωση της αρχικής, καθώς επίσης και για τη χρονιότητα της ασθένειας.

Το φαινόμενο της επιτοπικής διασποράς έχει επιβεβαιωθεί σε πειραματόζωα. Συγκεκριμένα στην ΕΑΕ στην οποία χρησιμοποιήθηκαν πεπτιδία των μορί-

ων PLP και MBP η πρόκληση ιστικής βλάβης οδηγεί σε ενδομοριακή και διαμοριακή επιτοπική διασπορά αντίστοιχα.⁶⁷ Το σημαντικό είναι ότι η εμφάνιση των νέων αυτόλογων T-λεμφοκυττάρων σχετίζεται με τις υποτροπές της νόσου στα ποντίκια. Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι υπάρχει μια ιεραρχία στην εμφάνιση απόκρισης στα συγκεκριμένα αντιγόνα από τα πιο εγκεφαλογενετικά, στα λιγότερο.⁶⁷ Αυτή η ιεραρχία πηγάζει από τη συχνότητα των αθών αυτόλογων λεμφοκυττάρων στα ποντίκια, η οποία αποδείχθηκε μεγαλύτερη για αυτά κατά των εγκεφαλογενετικών πεπτιδίων.⁶⁷ Η μελέτη της κινητικής αυτών των συνδέσεων είναι ακόμη σε πρόδρομα στάδια.

Στον άνθρωπο έχει καταδειχθεί ενδομοριακή επιτοπική διασπορά για τα αυτοαντιγόνα PLP και MBP.⁶⁰ Υπάρχουν τρία πρότυπα για το ρεπερτόριο των υποδοχέων των αυτόλογων T-λεμφοκυττάρων για το MBP που ανιχνεύονται σε ασθενείς: (α) ευρεία επιτοπική αντίδραση που συνεχίζεται διαρκώς με μερικές αλλαγές επιτόπων (β) εντοπισμένη αντίδραση που αλλάζει με τον χρόνο και διευρύνεται για άλλους MBP επιτόπους και (γ) εντοπισμένη αντίδραση που μένει σταθερή με τον χρόνο (ίσως και οι καλύτεροι υποψήφιοι για ανοσοθεραπεία που στοχεύει τα αυτοδραστικά T-κύτταρα). Η α και γ στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε και στους μάρτυρες. Αν και υπάρχουν ενδείξεις επιτοπικής διασποράς στη μελέτη αυτή, τα αποτελέσματα πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων ατόμων. Οι μηχανισμοί της επιτοπικής διασποράς στον άνθρωπο δεν είναι γνωστοί. Είναι όμως απαραίτητη η ύπαρξη των κατάλληλων μορίων MHC τα οποία θα παρουσιάζουν τα αυτοαντιγόνα στα αθώα αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα. Έχει πράγματι καταδειχθεί η σύνδεση πολλών απλοτύπων του συστήματος HLA, που ενοχοποιούνται για τη ΣΚΠ, με συγκεκριμένα αυτοαντιγόνα.¹¹ Είναι πιθανό μάλιστα αφού το εύρος και το είδος της διασποράς (δηλαδή ο αριθμός και το είδος των αυτοαντιγόνων που συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου) σχετίζεται με την κλινική εικόνα της νόσου και τη μορφή της, η συσώρευση συγκεκριμένου αριθμού και είδους HLA απλοτύπων να καθορίζουν την κλινική πορεία της νόσου και τη μορφή της.¹¹

5.6. Απόπτωση και σκλήρυνση κατά πλάκας

Κατά τη διαδικασία του αποπτωτικού θανάτου, αυτοαντιγόνα ή στην περίπτωση ιογενούς λοίμωξης συμπλέγματα ιογενών και αυτόλογων αντιγόνων εντοπίζονται μέσα σε κυστίδια του αποπτωτικού κυττάρου σε υψηλή συγκέντρωση. Αυτά τα κυστίδια μπορεί να περιλαμβάνουν τροποποιημένα αυτοαντιγόνα που ο οργανισμός δεν έχει αντιμετωπίσει ξανά. Σε φυσιολογικές συνθήκες τα μακροφάγα και τα δενδριτικά

κύτταρα γρήγορα εξαφανίζονται τα αποπτωτικά κύτταρα με τη βοήθεια οψωνινών (C1q, CRP κ.ά.) και έτσι αυτά τα αντιγόνα αγνοούνται ή αναπτύσσεται ανοχή. Η κάθαρση συμβαίνει χωρίς αυτά τα κύτταρα να αναγνωρίζουν τα μόρια αυτά ως απειλητικά. Βλάβες σε αυτήν τη διαδικασία, που προκαλούν καθυστέρηση της εκκαθάρισης, θα μπορούσε να οδηγήσει στην αναγνώριση αυτών των αυτοαντιγόνων ως ξένων και απειλητικών και στην επακόλουθη εκκίνηση αυτοάνοσης ανοσολογικής απάντησης. Αυτές οι διαδικασίες έχουν ενοχοποιηθεί για κάποιες αυτοάνοσες ασθένειες όπως είναι ο ΣΕΛ.^{62,63}

Πρόσφατη μελέτη σε περιστατικά με υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου, αναδεικνύει τη σημασία της απόπτωσης ως πρωταρχικό παθογενετικό μηχανισμό σε πλάκες ηλικίας μικρότερης των 24 ωρών.⁶⁴ Σε προηγούμενες μελέτες οι νεότερες πλάκες που είχαν μελετηθεί σε νεκροψίες ήταν 7 ημερών (οξεία πλάκα) και παρουσίαζαν την κλασική εικόνα των μακροφάγων με φαγοκυτταρωμένη μυελίνη παρουσία διηθημένων T-λεμφοκυττάρων. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η διαδικασία της δημιουργίας μιας νέας πλάκας αρχίζει τις πρώτες ώρες με την παρουσία αποπτωτικών ολιγοδεντροκυττάρων και την απουσία T-λεμφοκυττάρων και ενεργοποιημένων μακροφάγων. Μία με δύο ημέρες αργότερα τα ολιγοδεντροκύτταρα εξαφανίζονται και φαγοκυτταρώνονται από την ενεργοποιημένη μικρογλοία. Σε επόμενο στάδιο εμφανίζονται τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα και η κλινική συμπτωματολογία του ασθενούς κορυφώνεται για να ακολουθήσει η επαναμυελίνωση εντός εβδομάδων και η ύφεση των συμπτωμάτων.⁶⁴

Σύμφωνα με τα παραπάνω μια βλάβη στους μηχανισμούς απόπτωσης θα μπορούσε να οδηγήσει στην έναρξη ανοσολογικών απαντήσεων από αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία καταστρέφουν με μηχανισμούς νέκρωσης κύτταρα του νευρικού ιστού, όπως είναι τα ολιγοδεντροκύτταρα και τα νευρικά κύτταρα. Τα τέσσερα παθολογοανατομικά στάδια της νόσου που περιγράφηκαν παραπάνω δεν αποκλείεται να αντιπροσωπεύουν διαφορετικά στάδια της νόσου στον ίδιο ασθενή (stage-dependent heterogeneity). Απόπτωση των ολιγοδεντροκυττάρων μπορεί επίσης να προκληθεί ύστερα από την έκθεσή τους σε κυτοκίνες όπως είναι η IFN-γ και ο TNF-α.⁶⁵

6. Λοιμώξεις και σκλήρυνση κατά πλάκας

6.1. Ενδείξεις για τη συμμετοχή λοιμογόνων παραγόντων στη ΣΚΠ

Ενδείξεις για τη συμμετοχή των ιών στη ΣΚΠ είναι: (α) Η παρουσία κυτταροτοξικών T-λεμφοκυτ-

τάρων και έκφραση του μορίου MHC τάξης I στις πλάκες, όπως γίνεται σε ιογενή λοίμωξη, γεγονός που σημαίνει ότι η κυτταρική άνοση απάντηση σε μια ποικιλία αντιγόνων έχει ως αποτέλεσμα παρόμοιο είδος παθολογοανατομικής βλάβης,⁶⁶ (β) Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της IFN- γ Η ευκολία πρόκλησης απομυελίνωσης σε πειραματικά μοντέλα ύστερα από τη χορήγηση ιών (π.χ. TMEV-Theiler murine encephalomyelitis virus),⁶⁶ (δ) Τα παραδείγματα απομυελινωτικών ασθενειών από διάφορους ιούς.⁶⁶ Πολλοί ιοί όπως ο HIV, ο HTLV-1, ο HSV και κοροναϊοί που προκαλούν λοιμώξεις του ΚΝΣ στον άνθρωπο, αλλά και ο ιός Theiler σε πειραματόζωα προκαλούν αξονική εκφύλιση και επακόλουθη απομυελίνωση. Αυτό το μοντέλο της αξονικής αρχικά καταστροφής και της επακόλουθης απομυελίνωσης (inside-out model) παρατηρήθηκε και σε φυσιολογική λευκή ουσία του ΚΝΣ στη ΣΚΠ, για την οποία το μοντέλο που επικρατεί είναι το αντίστροφο (outside-in model),¹⁶ (ε) Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι οι παιδικές λοιμώξεις όταν εμφανίζονται σε μεγάλη ηλικία αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΚΠ⁶⁷ και (στ) Η μη φυσιολογική απόκριση των ασθενών στους ιούς. Συγκεκριμένα οι ασθενείς είχαν μικρότερη ικανότητα ενεργοποίησης κυτταροτοξικών αντιδράσεων κατά του ιού της ιλαράς και του ιού HSV σε σχέση με τους υγιείς, η οποία σχετίζεται και στις δύο περιπτώσεις με την έκφραση των μορίων⁶⁸ MHC τάξης II.

Ιοί που έχουν ενοχοποιηθεί είναι: ο HHV6, ο EBV, οι ρετροϊοί, οι κοροναϊοί, ο JC, ο ιός της ιλαράς, οι ιοί παραϊνφλουένζας 1, 2, 3, οι ιοί της γρίπης, ο HSV, ο VZV, ο ιός της ερυθράς, ο ιός της παρωτίτιδας και αδενοϊοί.^{66,69} Αυτοί οι παράγοντες έχουν ανιχνευθεί στις πλάκες ή υπάρχουν αυξημένα αντισώματα κατά των αντιγόνων τους στο ENY ή στον ορό. Για τα *C. pneumoniae* και HHV-6 υπάρχουν διφορούμενες απόψεις.^{70,71} Υπάρχουν δύο ποικιλίες του ιού HHV-6, η Α και η Β. Μελέτες ενοχοποιούν άλλοτε τη μία και άλλοτε την άλλη, στις πλάκες όμως συναντάμε κυρίως τη Β.^{72,73} Η φλεγμονή κατά τη διάρκεια ανάπτυξης της απομυελινωτικής πλάκας μπορεί να ενεργοποιήσει αυξημένη έκφραση των ήδη υπάρχουσών ενδογενών ρετροϊικών αλληλουχιών στο DNA των ασθενών, τα προϊόντα των οποίων είναι υπεραντιγόνα ή μπορεί να μιμούνται αυτοαντιγόνα και να οδηγούν σε αυτοάνοσες απαντήσεις.⁷⁴ Αν και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση ρετροϊικών αλληλουχιών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, στη ΣΚΠ η έκφραση φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη.⁷⁵

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη συσχέτιση των λοιμώξεων με εξάρσεις της νόσου και επομένως προτείνονται στρατηγικές που περιλαμβάνουν ασφαλείς εμβολιασμούς όπως για τον ιό της γρίπης, της ηπατίτιδας Β, της ανεμοβλογιάς, του τετάνου, του BCG και άλλων.⁷⁶

Θεωρίες για τη συμμετοχή των πριονίων (prions) χρειάζονται παραπάνω μελέτη.⁷⁷

6.2. Θεωρίες για τη συμμετοχή

των λοιμογόνων παραγόντων στη ΣΚΠ

6.2.1. *Μοριακή μίμηση*. Η θεωρία που επικράτησε αρχικά και υποστηρίζεται και σήμερα είναι αυτή της μοριακής μίμησης. Βασίζεται στη διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ αντιγόνων μικροβίων και ιών και ιδίων αντιγόνων λόγω μοριακής μίμησης των μορίων αυτών. Τα μόρια MHC στην επιφάνεια των APC συνδέονται με 10–16 αμινοξέα του επιτόπου των ξένων μορίων και ενεργοποιούν τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια επιτίθενται κατά ιδίων μορίων του ΚΝΣ που έχουν παρόμοιους επιτόπους, με κάποιες θέσεις αμινοξέων να παίζουν σημαντικότερο ρόλο στη μίμηση. Το φαινόμενο αυτό έχει καταδειχτεί σε κουνέλια και στην ΕΑΕ με χρήση ιικών αντιγόνων, ενώ δεν αποκλείεται να σχετίζεται με τις εξάρσεις της νόσου μετά από λοιμώξεις στους ανθρώπους.⁷⁸

Νέες μελέτες αποδεικνύουν ότι ένας υποδοχέας TCR μπορεί να συνδεθεί με έναν εκπληκτικά μεγάλο αριθμό επιτόπων (που μπορεί να φτάνει και το 1 εκατομμύριο). Αυτό αποδεικνύει ότι η μοριακή μίμηση είναι ένα πάρα πολύ συχνό φαινόμενο και κάθε φορά που ο οργανισμός θα αντιμετώπιζε έναν εισβολέα θα είχε πολλές πιθανότητες να εκδηλώσει αυτοάνοση. Αυτό φαίνεται εν μέρει να αντιμετωπίζεται μέσω της κεντρικής και της περιφερικής επιλογής. Η ανεπαρκής ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και οι παράγοντες που την επηρεάζουν, όπως η μικρή έκθεση σε μικρόβια στα πρώτα χρόνια της ζωής, θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην αυτοάνοση μέσω μοριακής μίμησης.⁷⁹ Σε *in vitro* μελέτες, η TAL παρουσιάζει ομολογία με μια πυρηνική πρωτεΐνη του ιού HTLV-1 και θα μπορούσε έτσι να αποτελέσει ένα παράδειγμα του μηχανισμού της μοριακής μίμησης στη ΣΚΠ.²⁷

6.2.2. *Παραπυρηνική επιτοπική διασπορά (bystander epitope spreading)*: από την ιογενή λοίμωξη στην αυτοάνοση. Σε μια οξεία ιογενή λοίμωξη του ΚΝΣ συμβαίνουν τα παρακάτω γεγονότα. Αφού ο ιός φτάσει αιματογενώς στο ΚΝΣ και περάσει τον ΑΕΦ μολύ-

νει τα κύτταρα του εγκεφάλου και προκαλεί τη διέγερση της μικρογλοίας. Ακολουθεί η παραγωγή IFN a/b που διεγείρουν την έκφραση μορίων MHC, καθώς και τη φαγοκυττάρωση κυττάρων μολυνθέντων από τον ιό, από τα μικρογλοιακά κύτταρα. Τα μικρογλοιακά κύτταρα διεγείρονται περισσότερο και εκκρίνουν κυτοκίνες, ενώ αποκτούν μεγαλύτερη ικανότητα αντιγονοπαρουσίασης. Επίσης τα δενδριτικά κύτταρα που βρίσκονται στις μήνιγγες, τα χοριοειδή πλέγματα και στο ENY, αλλά δεν υπάρχουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, τώρα εισέρχονται σε αυτό.⁸⁰ Μελέτες σε πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε ιογενής λοίμωξη έδειξαν ότι μόρια MHC τάξης I εκφράζονταν στα ολιγοδεντροκύτταρα, στους νευρώνες, στη μικρογλοία και στο ενδοθήλιο των αγγείων, ενώ τα μόρια MHC τάξης II μόνο στη μικρογλοία. Αυτό δείχνει ότι τα νευρικά κύτταρα σε ιογενή λοίμωξη, μπορούν να παρουσιάζουν αντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα και έτσι να καταστρέφονται από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα.⁸¹ Στη συνέχεια ο ΑΕΦ ανοίγει και επιτρέπει την είσοδο σε κύτταρα που συμμετέχουν σε TH1 μηχανισμούς ανοσολογικής απάντησης. Όλα αυτά τα κύτταρα τελικά θα υποστούν απόπτωση όταν ολοκληρώσουν τις λειτουργίες τους.

Βάσει των ανωτέρω, έχει εισαχθεί πρόσφατα η υπόθεση ότι μια καθυστέρηση σε όλη αυτήν τη διαδικασία ή μία μη ισορροπημένη απόκριση μπορεί να οδηγήσει στην εξάπλωση του ιού, με αποτέλεσμα τη θανατηφόρο κατάληξη ή την αυτοανοσία μέσω επιτοπικής διασποράς σε ένα σύστημα σε κατάσταση πολύ καλής ικανότητας αντιγονοπαρουσίασης. Αυτό το τελευταίο ονομάζεται σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα παρατυχούσα επιτοπική διασπορά (bystander epitope spreading). Αντίθετα μια γρήγορη και ισορροπημένη απόκριση οδηγεί στην εξάλειψη του ιού και μια υποκλινική πορεία της λοίμωξης.⁸² Η bystander epitope spreading ίσως προϋποθέτει δυσλειτουργία των δικτύων του μοντέλου του immunological homunculus, αφού σύμφωνα με αυτό αναστέλλεται η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά αυτοαντιγόνων σε καταστάσεις λοίμωξης. Βέβαια δεν αποκλείεται και η ύπαρξη μοριακής μίμησης μεταξύ αντιγόνων του ιού και μυελινικών.

Ένα πειραματικό μοντέλο για τη ΣΚΠ στο οποίο εμφανίζεται η παρατυχούσα επιτοπική διασπορά, είναι η προοδευτική απομυελίνωση που προκαλείται σε πειραματόζωα μετά τη χορήγηση του TMEV, ενδοεγκεφαλικά.⁸³

6.2.3. *Διέγερση από υπεραντιγόνα.* Τα υπεραντιγόνα των μικροβίων π.χ. σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες, η τοξίνη του συνδρόμου του τοξικού σοκ και υπεραντιγόνα των ρετροϊών, διεγείρουν αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα ειδικά για μυελινικά αντιγόνα και έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της ΕΑΕ και της ΣΚΠ.⁸⁴ Αυτά ενώνονται με τα μόρια MHC τάξης II στα APC και με τους υποδοχείς TCR (έξω από την αύλακα του MHC) και διεγείρουν μη ειδικά τα λεμφοκύτταρα, δημιουργώντας πολυκλωνικά T-λεμφοκύτταρα, αλλά και B-λεμφοκύτταρα μερικά από τα οποία θα μπορούσε να είναι αυτοδραστικά για μυελινικά αντιγόνα.⁸⁵ Τα γδ T-λεμφοκύτταρα, που όπως προαναφέρθηκε συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου, ενεργοποιούνται από τα υπεραντιγόνα χωρίς MHC φέροντα APC.⁸⁶ Παρότι οι μελέτες μέχρι τώρα δεν έχουν δείξει ενεργοποίηση ειδικών για μυελινικά αντιγόνα T-λεμφοκυττάρων από υπεραντιγόνα, προτείνεται η συμμετοχή των υπεραντιγόνων στις εξάρσεις της νόσου που σχετίζονται με λοιμώξεις.^{85,87}

6.2.4. *Mistaken self: θεωρία της πρωτοαναγνώρισης της άλφα Β-κρυσταλλίνης.* Η άλφα Β-κρυσταλλίνη είναι πρωτεΐνη με 175 αμινοξέα και ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών του stress. Η έκφρασή της είναι ενδοκυττάρια και γίνεται κυρίως από κύτταρα του καρδιακού μυ και των σκελετικών μυών, από τον οφθαλμό, από τα ολιγοδεντροκύτταρα και από τα αστροκύτταρα. Απουσιάζει τελείως από τα λεμφοειδή όργανα και τα κύτταρά τους.

Ένα καινούριο μοντέλο που αφορά την άλφα Β-κρυσταλλίνη είναι αυτό της πρωτοαναγνώρισης της άλφα Β-κρυσταλλίνης (mistaken self). Υπέρ αυτής της θεωρίας είναι: (α) το γεγονός ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αγνοεί την ύπαρξη της άλφα Β-κρυσταλλίνης, (β) ότι αυτή εκφράζεται στα πρώτα στάδια της δημιουργίας της πλάκας από το 5–10% των ολιγοδεντροκυττάρων της πλάκας και άρα μπορεί να αποτελεί το αρχικό ερέθισμα (μάλιστα όλες οι πρόσφατες πλάκες εκφράζουν σε μεγάλες ποσότητες την άλφα Β-κρυσταλλίνη), (γ) ότι τα μακροφάγα με φαγοκυτταρωμένη άλφα Β-κρυσταλλίνη εκφράζουν μόρια MHC τάξης II, CD40 και B7.1 και άρα φαίνεται ότι παρουσιάζουν το μόριο στα T-κύτταρα και (δ) ότι δεν μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στα πειραματικά μοντέλα Lewis και SJL παρά μόνο αν είναι ετερόλογη, κάτι για το οποίο είναι υπεύθυνη η συνεχής έκφραση της άλφα Β-κρυσταλλίνης στα ζώα αυτά (καθώς και στα κουνέλια, τα πρόβατα και άλλα θηλαστικά) και γι' αυτό ίσως η ΣΚΠ είναι «προνόμιο» των ανθρώπων.⁸⁷

Σύμφωνα με αυτό, λοιμώξεις στην περιφέρεια από EBV, HHV6, ιό της ιλαράς και της γρίππης και γενικά ιούς οι οποίοι όλοι έχουν το κοινό χαρακτηριστικό να προκαλούν χρόνιες λοιμώξεις και να επανενεργοποιούνται περιοδικά από ερεθίσματα, όπως η υπερϊώδης ακτινοβολία και το νευροενδοκρινικό stress επάγουν την ενδοκυττάρια παραγωγή της άλφα Β-κρυσταλλίνης στα λεμφικά όργανα, που δεν εμφανίζει ομοιότητα με καμιά ουσία από μικροοργανισμούς. Μετά την κυτταρική λύση και απελευθέρωση της άλφα Β-κρυσταλλίνης το ανοσοποιητικό σύστημα την αναγνωρίζει ως ένα από τα ξένα αντιγόνα και ενεργοποιεί Τ-λεμφοκύτταρα ειδικά για αυτήν τα οποία βρίσκονται και σε υγιείς και σε ασθενείς, γιατί η ουσία αυτή φυσιολογικά δεν εκφράζεται ούτε στο θύμο αδένα ούτε στην περιφέρεια. Τα κύτταρα μνήμης που δημιουργούνται δεν προκαλούν πρόβλημα, γιατί όπως αναφέρθηκε η άλφα Β-κρυσταλλίνη είναι μόριο που εκφράζεται κυρίως ενδοκυττάρια στον οφθαλμό, στον καρδιακό και τον σκελετικό μυ, στα αστροκύτταρα και στα ολιγοδενδροκύτταρα, αλλά ποτέ σε φυσιολογικές συνθήκες παρά μόνο σε καταστάσεις στρες. Τα Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης μάλιστα που δημιουργούνται διατηρούνται σε μεγάλες ποσότητες, γιατί όπως αναφέρθηκε η παραγωγή άλφα Β-κρυσταλλίνης προκαλείται από ιούς με χρονία λοίμωξη και οι οποίοι επανενεργοποιούνται κατά καιρούς. Σε επόμενο στάδιο, άλλοι λοιμογόνοι παράγοντες διαμορφώνουν ένα κατάλληλο προφλεγμονώδες περιβάλλον στο ΚΝΣ, το οποίο συμβάλλει στην αρχή της δημιουργίας μιας απομυελινωτικής πλάκας μέσω δύο μηχανισμών. Πρώτον αυξάνει τη διαπερατότητα του ΑΕΦ και δεύτερον διεγείρει τα ολιγοδενδροκύτταρα να παράγουν άλφα Β-κρυσταλλίνη, η οποία γίνεται μέρος της μυελίνης δηλαδή του εξωκυττάρια χώρου (το τελευταίο συμβαίνει μόνο στα ολιγοδενδροκύτταρα, ενώ στα άλλα κύτταρα που αναφέρθηκαν παραμένει στο ενδοκυττάρια χώρο και ποτέ δεν παρουσιάζεται στο ανοσοποιητικό). Το αποτέλεσμα είναι να εισέλθουν στο ΚΝΣ τα Τ-κύτταρα μνήμης και μακροφάγα τα οποία φαγοκυτταρώνουν τη μυελίνη και παρουσιάζουν την άλφα Β-κρυσταλλίνη.⁸⁷

6.2.5. *Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (post-translational modifications, PTM) των πρωτεϊνών, δημιουργία νεοαντιγόνων και ΣΚΠ.* Οι πρωτεΐνες των θηλαστικών υπόκεινται συχνά σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (PTM) είτε με τη συμμετοχή ενζύμων είτε αυτόματα.⁸⁸ Όλες οι αυτόματες αλλά και πολλές ενζυμοεξαρτώμενες PTM παρουσιάζουν αυξανόμενη συχνότητα με την ηλικία με αποτέλεσμα

να είναι ενδεικτικές της φυσιολογικής πορείας της γήρανσης.⁸⁸ Είναι ενδιαφέρον ότι μερικές PTM σχετίζονται με αυτοάνοσες παθήσεις όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο ΣΕΛ και ο διαβήτης τύπου Ι, αφού η παρουσία τους σε αυτοαντιγόνα των παθήσεων αυτών αυξάνει την αντιγονικότητά τους.⁸⁸ Οι PTM οδηγούν στη δημιουργία νεοαντιγόνων ή την αποκάλυψη κρυμμένων επιτόπων (cryptic epitopes) με αποτέλεσμα την πιθανή αναγνώριση των μορίων αυτών ως ξένων από το ανοσοποιητικό σύστημα και την ενεργοποίησή του. Οι τρόποι με τους οποίους οι PTM οδηγούν στην αυτοανοσία είναι:⁸⁸ (α) η απουσία τους στο θύμο προστατεύει τα ειδικά για αυτούς τους νέους επιτόπους Τ-λεμφοκύτταρα από τη διεργασία της απαίλιψης με αποτέλεσμα την έξοδό τους στην περιφέρεια, (β) επηρεάζουν την ενδοκυττάρια επεξεργασία των αντιγόνων από ένζυμα των APC που καθορίζουν τους επιτόπους που θα παρουσιαστούν στα Τ-λεμφοκύτταρα (παρουσίαση νέων επιτόπων ή κρυμμένων επιτόπων), (γ) επηρεάζουν τη σύνδεση με τα μόρια ΜHC τάξης ΙΙ και (δ) εμφανίζονται στην περίπτωση του κυτταρικού στρες και της απόπτωσης και ειδικότερα στην περίπτωση της μαζικής απόπτωσης (massive apoptosis) στην οποία δεν επαρκούν οι μηχανισμοί εκκαθάρισης (clearance) των αποπτωτικών κυττάρων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (βλ. κεφάλαιο για απόπτωση και ΣΚΠ).

Το μόριο MBP βρίσκεται ενδοκυττάρια και συγκρατεί τις κυτταροπλασματικές επιφάνειες των κυτταρικών μεμβρανών σχηματίζοντας τη μείζονα πυκνή γραμμή της μυελίνης.⁸⁹ Εμφανίζει τις παρακάτω ισομορφές στο ΚΝΣ: (α) στον νωτιαίο μυελό: την 18,5 kD, την 17,5 kD, την 20,2 kD, και την 21,5 kD και (β) στον εγκέφαλο: τη 18,5 kD, την 17,3 kD, και την 21,5 kD. Από αυτές η 18,5 kD MBP συμμετέχει σε μεγαλύτερο ποσοστό στη δημιουργία της μυελίνης και εμφανίζει ισομερή με ετερογένεια στο φορτίο. Η πιο κατιονική μορφή είναι η C1 και η λιγότερο κατιονική είναι η C8.^{89,90} Οι κυριότερες ενδοκυττάριας PTM του μορίου MBP είναι η μεθυλίωση της αργινίνης, η φωσφορυλίωση και η απαμίνωση της αργινίνης σε κιτρουλλίνη από το αντίστοιχο ένζυμο απαμινάση της πεπτιδύλο-αργινίνης (peptidyl arginine deiminase, PAD), με τις δύο τελευταίες να είναι υπεύθυνες για τον καθορισμό του φορτίου.⁹⁰ Για κάθε ένα μόριο αργινίνης που αντικαθίσταται από κιτρουλλίνη χάνεται ένα θετικό φορτίο. Η σημασία του φορτίου του μορίου MBP έγκειται στην ικανότητα των πιο θετικών μορίων να οργανώνουν καλύτερα (πιο συμπυκνωμένα) τη λιπιδιακή κυττα-

ρική μεμβράνη, τα λιπίδια της οποίας είναι αρνητικά φορτισμένα. Αντίθετα, τα λιγότερο κατιονικά μόρια σχηματίζουν λιγότερο συμπυκνωμένες δομές της κυτταρικής μεμβράνης.⁸⁹

Μελέτες για τη ΣΚΠ επικεντρώθηκαν κυρίως στη διεργασία της απαμίνωσης και αφορούν τα παρακάτω μόρια: MBP/C1: MBP Cit0 (+21 φορτίο) και MBP/C8: MBP Cit6 (+15 φορτίο) και MBP Cit18 (+3 φορτίο) με το Cit και τον αριθμό να υποδηλώνει τον αριθμό των κιτρουλλινών που αντικαθιστούν την αργινίνη.⁸⁹

Βάσει των ανωτέρω, υποστηρίζεται από πολύ πρόσφατη μελέτη, ότι η ΣΚΠ θα μπορούσε να ανήκει σε μια νέα κατηγορία ασθενειών που αφορούν διαταραχή των μετα-μεταφραστικών διεργασιών. Πράγματι, στη χρόνια ΣΚΠ παρατηρήθηκε μείωση της φωσφορυλίωσης και αύξηση της μεθυλίωσης της αργινίνης και της απαμίνωσης της αργινίνης σε κιτρουλλίνη των μορίων MBP, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.⁹⁰ Σε άλλη μελέτη επίσης, σε φυσιολογική, χωρίς βλάβη εγκεφαλική λευκή ουσία ασθενών με ΣΚΠ, το ποσοστό της αναπτυξιακά ανώριμης μυελίνης βρέθηκε διαφορετικό (αυξημένο) σε σχέση με αυτό των υγιών ατόμων.⁹¹ Φυσιολογικά, το C8 ισομερές του μορίου 18,5 kD MBP (το μόνο μόριο MBP που περιέχει κιτρουλλίνη) αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου το 100%) της συνολικής πρωτεΐνης MBP μέχρι την ηλικία των 2 ετών, ενώ μετά τα 4 έτη το ποσοστό πέφτει στο 20% (C8/C1 0,82).⁹¹ Στους ασθενείς με ΣΚΠ το ποσοστό αυτό βρέθηκε 45% (C8/C1 2,5), ενώ σε περίπτωση ασθενούς με τύπο Marburg ο λόγος C8/C1 βρέθηκε 6,7 κοντά με το 7,5 που εμφάνισε βρέφος 15 μηνών.^{91,92} Σημειώνεται ότι η μεθυλίωση της αργινίνης αλλάζει την τεταρτοταγή δομή του μορίου MBP και εμποδίζει τη σύνδεση του ενζύμου PAD σε αυτό. Μετα-μεταφραστικές διαταραχές στο μόριο PLP και στην άλφα Β-κρυσταλλίνη (αυτόματη φωσφορυλίωση στη θέση Ser45) θα μπορούσαν επίσης να παίζουν κάποιο ρόλο, όπως διαφαίνεται από μελέτες σε πειραματόζωα.²⁰

Οι ανωτέρω διαφοροποιήσεις του μορίου MBP έχουν τις συνέπειες που περιγράφονται αμέσως παρακάτω. Στο *in vitro* μοντέλο για τη μελέτη της ικανότητας του μορίου MBP να συγκρατεί τις κυτταροπλασματικές επιφάνειες των κυτταρικών μεμβρανών *in vivo*, ο αριθμός των κιτρουλλινών και κατά συνέπεια το φορτίο του μορίου επηρεάζει τη διάταξη των λιπιδίων, με τα λιγότερα κατιονικά μόρια να προκαλούν κλασματοποίηση των μεγάλων πολυεπίπεδων λιπιδιακών κυστιδίων σε μικρότερα κυστιδία, γεγονός που υποδηλώνει την αστάθεια της δομής της μυελίνης.⁹³ Τ-λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις και αντισωματικές στο μόριο MBP/C8 έχουν δείχθει τόσο σε πειραματόζωα όσο

και στους ασθενείς με ΣΚΠ.⁸⁸ Η ευαισθησία των ισομερών MBP στην υδρόλυση από την καθεψίνη D *in vitro* ήταν κατά σειρά μεγαλύτερης προς μικρότερη: MBP Cit18, MBP Cit6, MBP Cit0.⁹⁴ Η καθεψίνη D παράγεται από αστροκύτταρα και εισερχόμενα στο ΚΝΣ μακροφάγα και βρέθηκε αυξημένη στο εγκεφαλικό ιστό ασθενών με ΣΚΠ.⁹⁴ Το ένζυμο αυτό συμβάλλει στη διάσπαση του μορίου MBP, η οποία εξυπηρετεί στη ΣΚΠ την επακόλουθη επεξεργασία και παρουσίαση συγκεκριμένων επιτόπων του μορίου από τα APC.

Ένα άλλο ένζυμο με παρόμοιο ρόλο στην επεξεργασία του μορίου MBP από τα APC και την παρουσίαση συγκεκριμένων επιτόπων στην αύλακα των μορίων MHC τάξης II είναι το AEP (asparagine endopeptidase).⁸⁸ Το AEP προκαλεί διάσπαση του μορίου MBP με τέτοιο τρόπο που αποτρέπεται η δημιουργία και παρουσίαση του κυρίαρχου επιτόπου (85–99 MBP) για εμφάνιση ΣΚΠ.⁸⁸ Η φυσιολογική παρουσία του ενζύμου αυτού στον θύμο οδηγεί στη μη αρνητική επιλογή των ειδικών Τ-λεμφοκυττάρων για αυτόν τον επίτοπο και την έξοδό τους στην περιφέρεια. Δύο PTM, η απαμίνωση του MBP και η Ν-γλυκοσυλίωσή του, μειώνουν τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου, με αποτέλεσμα την παρουσίαση του συγκεκριμένου επιτόπου στα ειδικά αυτά Τ-λεμφοκύτταρα από APC, κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονής στο ΚΝΣ ή στην περίπτωση μαζικής απόπτωσης που οι μηχανισμοί εκκαθάρισης των αποπτωτικών κυττάρων δεν επαρκούν.⁸⁸

Ένας άλλος μηχανισμός δημιουργίας νεοντιγόνων στη ΣΚΠ ενισχύεται με μια μελέτη που έδειξε ότι το 44% των ασθενών, των οποίων μελετήθηκαν ο ορός και το ENY, αντιδρούσε σε πεπτιδία alu. Οι αλληλουχίες alu βρίσκονται σε ιντρόνια (μέρος υπερμεταβλητών περιοχών του γονιδιώματος που δεν μεταγράφεται) που μεταγράφονται κατά τη διάρκεια ιογενούς λοίμωξης από αδενοϊούς και τον HSV και με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσαν να σχηματίζονται νεοαντιγόνα, με αποτέλεσμα την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι σε αυτές τις ξένες ουσίες.⁹⁵

Μια άλλη σημαντική υπόθεση για την παθογένεια της ΣΚΠ αφορά το χρωμόσωμα Χ. Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες που αφορούν κυρίως το χρωμόσωμα Χ έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ.⁸⁹ Με βάσει το δεδομένο αυτό διατυπώνεται η υπόθεση ότι αυτές οι ανωμαλίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν (α) σε απώλεια του μηχανισμού του επιγενετικού ελέγχου (epigenetic control), το σύνολο δηλαδή των αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνικών μορίων και νουκλεϊκών οξέων που καθορίζουν την έκφραση των

γονιδίων και (β) στη διαταραχή έκφρασης γονιδίων υπεύθυνων για την έκφραση ενζύμων του μεταβολικού δρόμου των πολυαμινών. Οι πολυαμίνες (πουτρεσκίνη, σπερμιδίνη, σπερμίνη) είναι θετικά φορτισμένες ουσίες, η παραγωγή των οποίων αυξάνεται φυσιολογικά με την επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας, των οιστρογόνων και των λοιμώξεων. Υποστηρίζεται ότι η αλλαγή στην αναλογία σπερμιδίνης/σπερμίνης έχει συνέπειες στο σχηματισμό της μυελίνης και οδηγεί στη δομική αλλαγή των φυσιολογικών επιτόπων της μυελίνης (δημιουργία νεοαντιγόνων).⁹⁶

7. Επίλογος

Στην ανασκόπηση αυτή πέραν των κλασικών δεδομένων για τη ΣΚΠ αναφερθήκαμε και στα νέα αιτιοπαθογενετικά πρότυπα που τείνουν να ανατρέψουν σε αρκετά σημεία τις καθιερωμένες αντιλήψεις. Η ΣΚΠ θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος, εφόσον πολλά γονίδια και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με αυτήν. Σημαντικές

επιδημιολογικές μελέτες τονίζουν τη σημασία των πρώτων 15–20 χρόνων της ζωής στη μετέπειτα εκδήλωση της νόσου. Η απόπτωση των ολιγοδεντροκυττάρων, ως πρωταρχικό γεγονός της δημιουργίας της απομυελινωτικής πλάκας, η τροποποίηση των μετα-μεταφραστικών διεργασιών του μορίου MBP και ίσως άλλων μυελινικών και μη μορίων και η δημιουργία νεοαντιγόνων πιστεύουμε ότι θα αποτελέσουν τα αντικείμενα μελλοντικών μελετών που πιθανώς να διαλευκάνουν τους μηχανισμούς της αιτιοπαθογένειάς της. Μένει επίσης να αποδειχθούν οι θεωρίες για τη συμμετοχή των ιών σε αυτήν.

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που περιγράφονται και συγκεκριμένα η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού με κύριο πρωταγωνιστή τα Τ-λεμφοκύτταρα, το φαινόμενο της επιτοπικής διασποράς, η ισορροπία TH1-TH2 αποκρίσεων, η αγγειογένεση της απομυελινωτικής πλάκας και η λειτουργία του ΑΕΦ συνθέτουν το ανοσολογικό περιβάλλον της νόσου και την εξέλιξή του στον χρόνο και θα μπορούσαν να αποτελέσουν μεμονωμένα ή συνδυαστικά θεραπευτικό στόχο στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004, 3:104–110
- Butler MA, Bennett TL. In search of a conceptualization of multiple sclerosis: A historical perspective. *Neuropsychol Rev* 2003, 13:93–112
- Charcot JM. *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at la Salpetriere* (translated by G. Sigerson). New Sydenham Society, London, 1877
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001, 22:117–139
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Barcellos LF et al. Multiple sclerosis: Genomic rewards. *J Neuroimmunol* 2001, 113:171–184
- Ackerman KD, Stover A, Heyman R et al. Stressful life events, and multiple sclerosis disease activity. *Brain Behav Immun* 2003, 17:141–151
- Stefano S, Maura P, Alessandra S et al. Does the “hygiene hypothesis” provide an explanation for the high prevalence of multiple sclerosis in Sardinia? *Autoimmunity* 2003, 36:257–260
- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004, 63:838–842
- Herrera BM, Ebers GC. Progress in deciphering the genetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2003, 16:253–258
- Bozikas VP, Anagnostouli MC, Petrikis P et al. Familial bipolar disorder and multiple sclerosis: a three-generation HLA family study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:835–839
- Minohara M, Ochi H, Matsushita S et al. Differences between T-cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls. *Tissue Antigens* 2001, 57:447–56
- Weillbach FX, Toyka KV. Does Down’s syndrome protect against multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002, 47:52–55
- Ffrench-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 1994, 343:271–275
- Minagar A, Toledo EG, Alexander JS et al. Pathogenesis of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004, 14:5S–10S
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000, 47:707–717
- Tsunoda I, Fujinami RS. Inside-out versus outside-in models for virus induced demyelination: axonal damage triggering demyelination. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24:105–125
- Narayanan S, Francis SJ, Sled JG et al. Axonal injury in the cerebral normal-appearing white matter of patients with multiple sclerosis is related to concurrent demyelination in lesions but not to concurrent demyelination in normal-appearing white matter. *Neuroimage* 2005, 26; [in press]
- Sadatipour BT, Greer JM, Pender MP. Increased circulating anti-ganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998, 44:980–983
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002, 359:1221–1231
- Permpnan Dharmasaroja. Specificity of autoantibodies to epitopes of myelin proteins in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003, 206:7–16
- Raine CS. The Dale E. McFarlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 1994, 36(Suppl): S61–S72

22. Hug A, Korporal M, Schroder I et al. Thymic export function and T cell homeostasis in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Immunol* 2003, 171:432–437
23. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: The importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci* 2002, 99:351–358
24. Kohm AP, Carpentier PA, Anger HA et al. Cutting edge: CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2002, 169:4712–4716
25. Vandenberg AA. TCR peptide vaccination in multiple sclerosis: Boosting a deficient natural regulatory network that may involve TCR-specific CD4+ CD25+ Treg cells. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005, 4:217–229
26. Sanchez-Ramon S, Navarro AJ, Aristimuno C et al. Pregnancy-induced expansion of regulatory T-lymphocytes may mediate protection to multiple sclerosis activity. *Immunol Lett* 2005, 96:195–201
27. Schmidt S. Candidate autoantigens in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999, 5:147–160
28. Ilyas AA, Chen ZW, Cook SD. Antibodies to sulfatide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003, 139:76–80
29. Bronstein JM, Lallone RL, Seitz RS et al. A humoral response to oligodendrocyte-specific protein in MS: a potential molecular mimic. *Neurology* 1999, 53:154–161
30. Gorczyca WA, Ejma M, Witkowska D et al. Retinal antigens are recognized by antibodies present in sera of patients with multiple sclerosis. *Ophthalmic Res* 2004, 36:120–123
31. Bielekova B, Sung MH, Kadom N et al. Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004, 172:3893–3904
32. Windhagen A, Newcombe J, Dangond F et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med* 1995, 182:1985–1996
33. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: From pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci* 2004, 101(Suppl) 2:14599–14606
34. Ransohoff RM, Estes ML. Astrocyte expression of major histocompatibility complex gene products in multiple sclerosis brain tissue obtained by stereotactic biopsy. *Arch Neurol* 1991, 48:1244–1246
35. Cohen IR. The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunol Today* 1992, 13:490–494
36. Frauke Z. Apoptosis in multiple sclerosis. *Cell Tissue Res* 2000, 301:163–171
37. Billiau A, Kieseier BC, Hartung HP. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004, 251(Suppl 2): II/10–II/14
38. Muraro PA, Pette M, Bielekova B et al. Human autoreactive CD4+ T cells from naive CD45RA+ and memory CD45RO+ subsets differ with respect to epitope specificity and functional antigen avidity. *J Immunol* 2000, 164:5474–5481
39. Correale J, de los Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002, 249:375–389
40. Spadaro M, Amendolea MA, Mazzucconi MG et al. Autoimmunity in multiple sclerosis: study of a wide spectrum of autoantibodies. *Mult Scler* 1999, 5:121–125
41. Behi ME, Dubucquoi S, Lefranc D et al. New insights into cell responses involved in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunol Lett* 2005, 96:11–26
42. Gerritse K, Deen C, Fasbender M et al. The involvement of specific anti myelin basic protein antibody-forming cells in multiple sclerosis immunopathology. *J Neuroimmunol* 1994, 49:153–159
43. Καραμπέτσος Α. Η ανοσολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας. *Ιατρική* 1999, 75:375–384
44. Mycko MP, Cwiklinska H, Szymanski J et al. Inducible heat shock protein 70 promotes myelin autoantigen presentation by the HLA class II. *J Immunol* 2004, 172:202–213
45. Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune maintenance and neuroprotection of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1999, 100:111–114
46. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L et al. Activated human T-cells, B-cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999, 189:865–870
47. Diemel LT, Copelman CA, Cuzner ML. Macrophages in CNS remyelination: friend or foe? *Neurochem Res* 1998, 23:341–347
48. Li H, Cuzner ML, Newcombe J. Microglia-derived macrophages in early multiple sclerosis plaques. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996, 22:207–215
49. Antony JM, Van Marle G, Opii W et al. Human endogenous retrovirus glycoprotein-mediated induction of redox reactants causes oligodendrocyte death and demyelination. *Nat Neurosci* 2004, 7:1088–1095
50. Kong H, Baerbig Q, Duncan L et al. Human herpesvirus type 6 indirectly enhances oligodendrocyte cell death. *J Neurovirol* 2003, 9:539–550
51. Robbie-Ryan M, Brown M. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2002, 14:728–733
52. Hart MN, Fabry Z. CNS antigen presentation. *Trends Neurosci* 1995, 18:475–481
53. Tsukada N, Matsuda M, Miyagi K et al. Cytotoxicity of T cells for cerebral endothelium in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1993, 117:140–147
54. Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A et al. Correlation of soluble adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid with magnetic resonance imaging activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998, 4:178–182
55. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005, 64:1336–1342
56. Blanco-Jerez C, Plaza JF, Masjuan J et al. Increased levels of IL-15 mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis attacks. *J Neuroimmunol* 2002, 128:90–94
57. Kirk S, Frank JA, Karlik S. Angiogenesis in multiple sclerosis: is it good, bad or an epiphenomenon? *J Neurol Sci* 2004, 217:125–130
58. Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA et al. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci* 1998, 21:75–80
59. Van Weyenbergh J, Lipinski P, Abadie A et al. Antagonistic action of IFN-beta and IFN-gamma on high affinity Fc gamma receptor expression in healthy controls and multiple sclerosis patients. *J Immunol* 1998, 161:1568–1574
60. Goebels N, Hofstetter H, Schmidt S et al. Repertoire dynamics of autoreactive T cells in multiple sclerosis patients and healthy subjects: epitope spreading versus clonal persistence. *Brain* 2000, 123 Pt 3:508–518
61. Vanderlugt CL, Neville KL, Nikcevich KM et al. Pathologic role and temporal appearance of newly emerging autoepitopes in relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2000, 164:670–678
62. Cline AM and Radic MZ. Apoptosis, subcellular particles, and autoimmunity. *Clin Immunol* 2004, 112:175–182

63. Navratil JS, Sabatine JM, Ahearn JM. Apoptosis and immune responses to self. *Rheum Dis Clin North Am* 2004, 30:193–212
64. Barnett MH and Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004, 55:458–468
65. Buntinx M, Gielen E, Van Hummelen P et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines. II: Alterations in gene expression induced by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci Res* 2004, 76:846–861
66. Donald H Gilden. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005, 4:195–202
67. Alter M, Zhen-xin Z, Davanipour Z et al. Does delay in acquiring childhood infection increase risk of multiple sclerosis? *Ital J Neurol Sci* 1987, Suppl 6:11–16
68. de Silva SM, McFarland HF. Multiple sclerosis patients have reduced HLA class II-restricted cytotoxic responses specific for both measles and herpes virus. *Neuroimmunol* 1991, 35:219–226
69. Johnson RT The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 1994, 36 (Suppl):S54–S60
70. Chatzipanagiotou S, Tsakanikas C, Anagnostouli M et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis by combination of cell culture and PCR: no evidence for possible association. *Mol Diagn* 2003, 7:41–43
71. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Infectious agents and multiple sclerosis are *Chlamydia pneumoniae* and human herpes virus 6 involved? *J Neuroimmunol* 2003, 136:1–8
72. Kim JS, Lee KS, Park JH et al. Detection of human herpesvirus 6 variant A in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 2000, 43:170–173
73. Albright AV, Lavi E, Black JB et al. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia. *J Neurovirol* 1998, 4:486–494
74. Kolson DL, Gonzalez-Scarano F. Endogenous retroviruses and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50:429–430
75. Nowak J, Januszkiewicz D, Pernak M et al. Multiple sclerosis-associated virus-related pol sequences found both in multiple sclerosis and healthy donors are more frequently expressed in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2003, 9:112–117
76. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS. A summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002, 59:1837–1843
77. Wojtowicz S. Multiple sclerosis and prions. *Med Hypotheses* 1993, 40:48–54
78. Gran B, Hemmer B, Vergelli M et al. Molecular mimicry and multiple sclerosis: degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity. *Ann Neurol* 1999, 45:559–567
79. Kaufman MD. Do microbes with peptides mimicking myelin cause multiple sclerosis if the T cell response to their unique peptides is limited? *J Theor Biol* 1998, 193:691–708
80. Pashenkov M, Teleshova N, Link H. Inflammation in the central nervous system: the role for dendritic cells. *Brain Pathol* 2003, 13:23–33
81. Redwine JM, Buchmeier MJ, Evans CF. In vivo expression of major histocompatibility complex molecules on oligodendrocytes and neurons during viral infection. *Am J Pathol* 2001, 159:1219–1224
82. Stohlman SA, Hinton DR. Viral induced demyelination. *Brain Pathol* 2001, 11:92–106
83. Katz-Levy Y, Neville KL, Padilla J et al. Temporal development of autoreactive Th1 responses and endogenous presentation of self myelin epitopes by central nervous system-resident APCs in Theiler's virus-infected mice. *J Immunol* 2000, 165:5304–5314
84. Zhang J, Vandevyver C, Stinissen P et al. Activation and clonal expansion of human myelin basic protein-reactive T cells by bacterial superantigens. *J Autoimmun* 1995, 8:615–632
85. Burns J, Littlefield K, Gill J et al. Bacterial toxin superantigens activate human T lymphocytes reactive with myelin autoantigens. *Ann Neurol* 1992, 32:352–357
86. Stinissen P, Vandevyver C, Raus J et al. Superantigen reactivity of gamma delta T cell clones isolated from patients with multiple sclerosis and controls. *Cell Immunol* 1995, 166:227–235
87. van Noort JM, Bajramovic JJ, Plomp AC et al. Mistaken self, a novel model that links microbial infections with myelin-directed autoimmunity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000, 105:46–57
88. Cloos PA, Christgau S. Post-translational modifications of proteins: implications for aging, antigen recognition, and autoimmunity. *Biogerontology* 2004, 5:139–158
89. Beniac DR, Wood DD, Palaniyar N et al. Cryoelectron microscopy of protein-lipid complexes of human myelin basic protein charge isomers differing in degree of citrullination. *J Struct Biol* 2000, 129:80–95
90. Kim JK, Mastronardi FG, Wood DD et al. Multiple Sclerosis: An important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. *Mol Cell Proteomics* 2003, 2:453–462
91. Moscarello MA, Wood DD, Ackerley C et al. Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature. *J Clin Invest* 1994, 94:146–154
92. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P et al. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol* 1996, 40:18–24
93. Boggs JM, Rangaraj G, Koshy KM et al. Highly deiminated isoform of myelin basic protein from multiple sclerosis brain causes fragmentation of lipid vesicles. *J Neurosci Res* 1999, 57:529–535
94. Cao L, Goodin R, Wood D et al. Rapid release and unusual stability of immunodominant peptide 45-89 from citrullinated myelin basic protein. *Biochemistry* 1999, 38:6157–6163
95. Archelos JJ, Trotter J, Previtali S et al. Isolation and characterization of an oligodendrocyte precursor-derived B-cell epitope in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998, 43:15–24
96. Wesley HB. Autoimmune disorders result from loss of epigenetic control following chromosome damage. *Med Hypotheses* 2005, 64:590–598

Υποβλήθηκε 27.10.05
Εγκρίθηκε 28.04.06