

Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar - II: Nörodejenerasyonda Biyolojik Göstergeler, Sodyum Kanalları ve Glutamatın Rolü / *Steps in Multiple Sclerosis Pathogenesis - II: The Role of Biological Markers, Sodium Channels and Glutamate in Neurodegeneration*

Ömer Faruk Aydın,¹ Aslı Kurne,² Rana Karabudak²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, SAMSUN

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Ünitesi, ANKARA

ABSTRACT

Steps in Multiple Sclerosis Pathogenesis - II: The Role of Biological Markers, Sodium Channels and Glutamate in Neurodegeneration

Scientific background: Neurodegeneration following inflammatory injury is considered to be a pathological correlate of irreversible disability in patients with multiple sclerosis (MS). The presence of amyloid precursor protein in active lesions, oxidative injury of mitochondrial DNA, disinactivation of mitochondrial enzymes, loss of axonal density in normal appearing white matter, reduction of N-acetylaspartate (NAA)/creatinin ratio in magnetic resonance spectroscopy (MRS) and the correlation between reduced NAA levels and disability have been determined as evidences of neurodegeneration in MS. In the disease immunopathogenesis some biological indicators of axonal transection as NAA, ac-

tin, tubulin, L-neurofilaments, anti-axolemma IgG, antigangliozide antibodies, glial fibrillary acid protein, S-100 protein, nitric oxide, neuronal specific enolase, 14-3-3 protein, apoprotein E have been described and put in association with the clinical status.

The description of axonal transection which is a main cause of disability has been made in the very early times when the first histopathologic signs of multiple sclerosis were discovered. Although it has a long past, the role of neurodegenerative mechanisms in the axonal transection has been recently described. Genetic factors, excitotoxicity, apoptosis, depletion of growth factors and energy, inducible demyelination are the other mechanisms that cause neurodegeneration.

Recent studies have shown that glutamate excitotoxicity may be a component in the pathogenesis of MS. Glutamate transporters determine the levels of extracellular glutamate and are essential to prevent excito-

Key words: multiple sclerosis, immunopathogenesis, neurodegeneration

Anahtar kelimeler: multipl skleroz, immunopatogenez, nörodejenerasyon

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Rana Karabudak
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Ünitesi
Sıhhiye / Ankara
Tel: 0312 30519 83 Faks: 0312 305 19 83 rkudak@hacettepe.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 30.09.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 06.10.2005

toxicity. In MS, the evident association between insidious and prolonged microglial activation and glutamate excitotoxicity has been emphasized and in addition glutamate excitotoxicity is considered to be responsible due to progressive loss of oligodendrocytes (OLG). Excitotoxicity in OLGs begins as Ca⁺⁺ influx via AMPA/kainat receptors. The number of AMPA receptors increased on postsynaptic membrane and apoptotic cellular death occur because of prolonged activation of these receptors. Proinflammatory cytokines such as interleukine-1 and tumor necrosis- as increasing receptor expression on OLGs cause to be prone to excitotoxic death.

The gradual loss of axons is thought to underlie irreversible clinical deficits in this disease. The precise mechanisms of axonopathy are poorly understood, but likely involve excess accumulation of Ca ions. In healthy fibers, ATP-dependent pumps support homeostasis of ionic gradients. When energy supply is limited, either due to inadequate delivery (e.g., ischemia, mitochondrial dysfunction) and/or excessive utilization (e.g., conduction along demyelinated axons), ion gradients break down, unleashing a variety of aberrant cascades, ultimately leading to Ca overload. During Na pump dysfunction, Na can enter axons through non-inactivating Na channels, promoting axonal Na overload. This will gate voltage-sensitive Ca channels and stimulate reverse Na-Ca exchange, leading to further Ca entry. Energy failure will also promote Ca release from intracellular stores. Also, after demyelination a new organisation of different types of sodium channels has been shown to appear on axons and inflammatory cells.

In this manuscript the role of voltage-gated sodium channels and glutamate excitotoxicity, and interactions of glutamate with receptors and cytokines on the immunopathogenesis of multiple sclerosis are reviewed and discussed.

ÖZET

Bilimsel zemin: İnflamatuvar hasarı izleyen nörodejenerasyonun multipl skleroz'da geri dönüşümsüz özürülüğün önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Hastalık sürecinde nörodejenerasyonun varlığını gösteren kanıtlar arasında aktif lezyonlarda amiloid prekürsör protein varlığı, mitokondriyal DNA'da oksidatif hasar, mitokondriyal enzimlerde aktivasyon bozukluğu, normal görünümü beyaz cevherde aksonal yoğunlukta azalma, manyetik rezonans spektroskopide N-asetil aspartat/kreatinin oranında azalma, N-asetil aspartat azalması ile özürüllük arasındaki korelasyon sayılabilir. Nörodejenerasyon seyrinde görülen aksonal hasara ait bazı biyolojik belirteçler saptanmış ve bunların klinik durum ile ilişkilendirilmeleri yolunda çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları; N-asetil aspartat, Aktin, Tubulin, L-nörofilamanlar, Antiaksolemma IgG, Antigangliozid antikorlar, Glial fibriller asid protein, S-100 protein, nitrik oksit, nöron spesifik enolaz, 14-3-3 proteini, Apopto protein E'dir. MS'te özürülüğün ana sebebi olan aksonal hasarın ortaya çıkışı aslında sanıldığı kadar yeni olmayıp MS'e ait ilk patolojik tanımlamaların yapıldığı dönemlere aittir. Böylesine uzun bir tanımlama sürecine sahip olan bu hasarlanmada nörodejeneratif mekanizmaların rolü ancak son yıllarda üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı bir konudur. Genetik, eksitotoksik, apoptotik mekanizmalar, büyüme faktörlerinin tükenmesi, enerji depleasyonu, indüklenen demiyelinizasyon nörodejenerasyona katkıda bulunan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Son yıllarda glutamat eksitotoksitesinin MS patogenezindeki yerini sorgulayan pek çok çalışma yapılmış ve glutamat taşıyıcılarının hücre dışı glutamat düzeylerinde belirleyici olup eksitotoksitesinin önleminde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Günümüzde hastalığa ait kalıcı ve sinsi mikroglial aktivasyon ile glutamat eksitotoksitesisi arasındaki ilişki ön planda vurgulanmakta olup MS'de progresif oligodendrosit (OLG) kaybından, glutamat eksitotoksitesisi de sorumlu tutulmaktadır. OLG'lerde eksitotoksiste AMPA/kainat reseptörleri aracılığı ile Ca⁺⁺'un hücre içine girişi ile başlar, postsinaptik membranda AMPA reseptör sayısı artar ve bu reseptörlerin uzayan akti-

vasyonuna bağlı olarak apoptotik hücre ölümü gerçekleşir. İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör- gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler de OLG'de reseptör ifadesini arttırarak eksitotoksik ölüme karşı onları duyarlı hale getirir.

Hastalık sürecinde aksonal kayıp geri dönüşümsüz özürülüğü belirleyici bir kriter olarak değerlendirilmektedir. Aksonopatiye ait kesin mekanizmalar henüz netlik kazanmamış olsa da ileri düzeyde Ca iyonunun birikimi nedenlerden biridir. Sağlıklı liflerde ATP bağımlı kanallar iyonik gradientler arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Enerji kaynağı sınırlandırıldığında (iskemi/mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi nedenlere bağlı yetersiz kazanım yada demiyelinize aksonlarda iletimin yol açtığı ileri harcamaya bağlı olarak) ion gradient dengesi bozulur farklı yollarla devreye girer ve Ca birikimi gerçekleşir. Na kanal fonksiyon bozukluğunda aksonlara doğru Na akımı gerçekleşir. Sonrasında voltaj duyarlı Ca kanallarından akım başlar ve Na-Ca değişimi tersine döner ve Ca girişi artar. Enerji yitimi de hücre içi kaynaklardan Ca salınımını tetiklemektedir. Ayrıca demiyelinizasyon sonrasında da ion dengesini değiştirecek şekilde farklı tip Na kanal alt tiplerinde de reorganizasyon olmaktadır.

Bu derlemede multipl skleroz immunopatogenezinde glutamat eksitotoksitesisi, glutamatın reseptör ve sitokinlerle olan ilişkisi, voltaj bağımlı sodyum kanallarının etkileri tartışılmıştır.

GİRİŞ

Multipl Sklerozun ilerleyici sürecinde artan özürülüğün gelişiminde nörodejenerasyonun ana nedenler arasında olduğu düşünülmektedir. Ancak hem histolojik hem de görüntüleme çalışmaları hastalığın erken dönemlerinde de önemli doku hasarı olduğunu göstermektedir. Bu veriler MS seyrindeki nörodejenerasyonun birincil mekanizma mı olduğunu yoksa inflamasyon ve demiyelinizasyona ikincil olarak mı ortaya çıktığı sorusunu gündeme getirmiştir.

Bu yazıda nörodejenerasyonun biyolojik göstergeleri, **glutamatın** ve **sodyum kanallarının** nöroimmunoloji bakış açısı ile nörodejenerasyona olan katkıları değerlendirilecektir.

NÖRODEJENERASYONUN BİYOLOJİK GÖSTERGELERİ

Akson yapısal olarak şeklini, kalibrasyonunu ve direncini devam ettirebilecek biçimde oluşmuştur. Fonksiyonel olarak iki yöne sürekli iletimi sağlayacak şekilde biçimlenmiştir. Aksonlar uzun oluşları, biçimleri ve yüksek düzeydeki metabolik aktiviteleri dolayısıyla herhangi bir hasara oldukça duyarlıdır. Aksonal zedelenmeden sonra distal uç Wallerian de-

nerasyona uğrar, proksimal ucun diğer nöronlarla bağlantısı kaybolduğundan ölebilir (transnöronal dejenerasyon). Bu durum, birincil hasar alanından daha uzak bölgelerdeki nöronların ve aksonların hasarına yol açabilir. Hasarlanmış aksonlarda yapısal ve metabolik moleküllerin anterograd transportu bozulmaz ve bunlar ekstraselüler aralığa salınırlar. Bunlar nörodejenerasyonu gösteren **biyolojik belirteçler** olarak kullanılabilirler:

Anterograd aksonal iletimin korunması sonucunda, amyloid prekürsör protein (APP) ve diğer transport moleküller hasarlanmış aksonun proksimalinde birikir, aşırı polimerize olarak terminal uçta ovoidler oluşturur. Bu moleküller ekstraselüler mesafeye salındıklarından beyin omurilik sıvısında saptanabilirler. Ancak, travmatik hasarlardan sonra da birkaç hafta APP immün boyama ile saptanabilir.¹

N-asetil aspartat ise (NAA) nöronal mitokondri tarafından sentezlenir ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile saptanabilir. MS hastalarında, akut demiyelinizan lezyonlarda NAA düzeyinde geçici bir düşme görülür. Düşük NAA düzeyleri akson disfonksiyonunun, hasarın veya kaybın derecesini yansıtır ve kalıcı klinik hasarın derecesi ile de yakından ilişkilidir.¹

Aktin, tubulin ve L-nörofilamanlar: Bunlar hücre iskeletinin temel proteinleridir ve MS hastalarının BOS'unda sağlıklı ve nörolojik kontrollere göre belirlenen derecede yüksek bulunur. Son ataktan sonra ne kadar az zaman geçti ise BOS L-nörofilaman protein düzeyi de o kadar yüksek bulunur. Dolayısıyla, aksonal işlev bozukluğu inflamasyondan bağımsız değildir.² Nörofilaman-L gibi aksonun diğer yapısal proteinleri hastalığın süresi, klinik kötüleşme ve IgG indeksi ile korele olarak immün yanıt oluşturabilirler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanımlanan beyin atrofi ile de uyumludurlar.¹

Anti-aksolemma IgG: Demiyelinize akson, oligodendrositlere farklılaşma ve çoğalma için güçlü uyarılar sağlar. Aksolemmanın ayrıca antijenik özellikleri de vardır ve SSS'ne immün hücreler girdiğinde, bu

antijenlere karşı immün yanıt ortaya çıkabilir. MS hastalarının BOS'unda anti-aksolemma IgG bulunabilir.³ Bu antikörlerin, anti-miyelin antikörlerle arasında paralellik olmadığından, anti-aksolemma IgG'lerin demiyelinizasyonun değil aksonal hasarın göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Anti-gangliozid antikörler: Kronik progresif MS hastalarında, anti-gangliozidler gibi aksonal hasarı gösteren diğer antikörler de BOS'ta veya plazmada sıklıkla saptanabilir.⁴ Ancak bunlar aksonal hasarın bir yan sonucu mu yoksa aksonal hasarın sebebi mi belli değildir.

Glial fibriller asid protein (GFAP): Astrosit proliferasyonu kronik plağın göstergesidir ve astrosit ara ürün filamanlarının ana proteini glial fibriller asid protein (GFAP) de astrogliosisin klasik bir belirteçidir. MS hastalarında, BOS'ta GFAP konsantrasyonları hastalığın özüllülük skoru ile uyumlu şekilde yüksek bulunur.^{1,5}

S-100 proteini: Astrosit aktivasyon belirteci olarak düşünülen S-100 proteini primer ve sekonder progresif MS hastalarının BOS'unda oldukça düşük bulunur. Oysa atak ve remisyonlarla seyreden (RR) MS hastalarında yüksek düzeydedir.^{1,5}

Nitrik oksid (NO): Makrofaj ve aktif mikroglialar NO gibi sitotoksik faktörleri salabilirler. NO mitokondriyal disfonksiyona neden olur ve eksitator aminoasit-nedenli nöronal hasara, aksonal kayıp ve oligodendrosit hasarına katkıda bulunur. NO'in oksidasyon ürünleri, nitrit ve nitratların (NOx), primer progresif MS hastalarında 4 kat kadar yükseldiği ve nitrit/nitrat oranı ile beyin atrofi arasında paralellik bulunduğu bildirilmiştir.¹

Nöron spesifik Enolaz (NSE): NSE, nöronal hücrelerde ($\gamma\gamma$ dimer) ve astrositlerde ($\alpha\alpha$ dimer) bulunan dimerik glikolitik bir enzimdir. Jacob-Creutzfeldt hastalığı, inme, beyin tümörleri, travma gibi durumlarda olduğu gibi, yüksek düzeyleri hızlı bir nöronal kaybın olduğunu gösterir. MS hastalarının %70'inde $\alpha\alpha$ -NSE'in ve %30'unda $\gamma\gamma$ -NSE'in arttığı bildirilmiştir.¹

14-3-3 proteini: Hızla devam eden nöronal kaybı gösteren bir göstergesidir. Klinik olarak kesin MS'e dönüşüm açısından bağımsız bir gösterge olması konusu tartışmalıdır.¹

Apolipoprotein E (APOE): Astrosit ile nöronlar arasında lipid transportunda ve SSS hasarı sonrası aksonların ve miyelinin rejenerasyonunda görevli polimorfik bir plazma proteindir. MS hastalarında normal popülasyondakine benzer sıklıkta allel farklılıkları bulunmasına rağmen, ε4 taşıyıcılarında hızlı bir klinik kötüleşme vardır ve MRG'de lezyon yükü daha ağırdır,⁶ MRS ile de aksonal hasarın daha ağır olduğu görülür.⁷

GLUTAMAT EKŞİTOTOKSİSİTESİ

Glutamat, bilişsel işlevler, öğrenme ve hafızada önemli rol oynar.⁸ Sinaptik aktivite, sinaptik aralıkta geçici lokal glutamat konsantrasyon artışına yol açar ancak taşıyıcı aracılıklı geri alım ile glutamat homeostasisi tekrar sağlanır.⁹ Glutamat yaşam için gerekli olsa da SSS'deki konsantrasyon değişiklikleri glutamatın toksik etkisini ortaya çıkarabilir. Travmatik hasar, bazı toksik biyokimyasal ajanlar, oksidatif stres ve otoimmün hastalıklar glutamata bağlı gelişen yıkım sürecini tetikleyebilir.^{10,11}

Glutamat, plazma membran depolarizasyonu ile Ca⁺⁺ 'un hücre içine girişine, nöronal nitrik oksid sentaz gibi serbest radikal oluşturan sistemlerin aktivasyonuna ve sonuç olarak oksidatif strese bağlı nöronal ve glial hücre ölümüne neden olur.¹² Glutamat, reseptörden bağımsız olarak glutatyonun (GSH) harcanmasıyla nöronlarda ve henüz miyelin yapmamış oligodendrositlerde hücre ölümünü tetikler.¹³ Oksidatif stres sırasında reaktif oksijen ürünlerindeki artış ile birlikte GSH sentezinde başlangıçta gerekli olan sistin düzeyleri düşmekte ve hücre içi oksidan/antioksidan dengesi bozulur hasarlandırıcı etkiler ortaya çıkmaktadır.¹²

Glutamat taşıyıcılarının aktivasyonu hücre dışı ortamdaki aşırı glutamatın uzaklaştırılması için önem taşımaktadır. Halen bilinen 5 farklı glutamat taşıyıcısı (GLT-1, GLAST, EAAC1, EAAT4 ve EAAT5) vardır.

GLT-1 ve GLAST en fazla astrositler üzerinde bulunurlar. Bunların seviyelerindeki azalma, artmış ekstraselüler glutamat seviyeleri ve ekşitotoksik nörodejenerasyon ile sonuçlanır.¹⁴

a- Sitok i nler ve glut amat ilişkisi:

MS'de progresif OLG kaybından, glutamat ekşitotoksitesisi sorumlu tutulmaktadır. MS'in her döneminde mikroglia aktivasyonu olduğu için, bir mikroglial ürün olan interlökin (IL) -1'in glutamat ekşitotoksitesisi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. IL-1, SSS demiyelinizasyonu ve akson kaybında rolleri olan farklı matris metalloproteinazların (MMP) potent bir regülatörüdür.¹⁵ Saf OLG kültürlerinde, IL-1 OLG'leri öldürmez iken OLG'ler astrosit ve mikroglialarla birlikte kültüre edildiğinde OLG apoptozu oluşmaktadır. Bu kültür ortamında, IL-1'in özellikle astrositlerin glutamat regülasyon kapasitelerini azalttığı ve glutamatın geri alınımını inhibe ettiği düşünülmektedir. AMPA/kainat reseptör antagonistleri (NBQX ve CNQX) IL-1 aracılıklı OLG toksitesisini bloke eder.¹⁶ IL-1, astrositlerde glutamat taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltmakta ve aktivitelerini inhibe etmektedir.¹⁷ Böylece IL-1 ekstraselüler boşlukta net bir glutamat arttırıcı etkiye sahiptir.

Tümör nekroze edici faktör (TNF)-α da miksglia kültüründe OLG apoptozunu tetikler, bu durum da NBQX ile bloke edilebilir. **Bu sonuçlar kalıcı ve sinsi mikroglial aktivasyon ile glutamat ekşitotoksitesisi arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır.**¹⁸

MS'de, inflamasyonu tetikleyici sitokinlerin OLG'lerde reseptör ekspresyonunu indükleyerek ekşitotoksik ölüme karşı onları duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir.¹⁸ TNF-α'nın kemirgen hipokampal nöronlarında AMPA reseptörlerinin yüzey ifadesini arttırarak sinaptik plastisiteyi arttırması, insan fetal nöronlarında glutamat toksitesisini sağlaması, sıçan spinal kordunda glutamat-aracılı nöronal ölümü arttırması¹⁹ bu görüşü destekler. Fare miksglia hücre kültürlerinde, OLG'lerin %15'e varan oranlarda, interlökin-1β, (IL-1β) ve TNF-α aracılı glutamat ekşitotoksitesisi ile öldüğü gösterilmiştir.¹⁶

MS lezyonlarında inflamasyonu tetikleyici sitokinlerle birlikte mikroçevrede bulunan diğer faktörler glutamat reseptör ekspresyonunu indükleyebilir ve OLG'leri eksitotoksositeye duyarlı hale getirebilir.^{20,21}

b- Glutamat eksitotoksitesisi ile glutamat reseptörleri arasındaki ilişki:

Glutamat toksisitesine karşı, farklılaşmış kortikal oligodendrogliaların duyarlılıkları iki farklı mekanizma ile meydana gelir:²²

- **Reseptör aracılıklı olmayan sistin geri-alım inhibisyonu**
- **Direk kainat/AMPA reseptör aktivasyonu**

Glutamat reseptörleri hem nöronlarda hem de glial hücrelerde bulunur. Özellikle SSS aksonlarında miyelin oluşturan oligodendrositler, fonksiyonel ionotropik glutamat reseptörleri taşırlar. Tanımlanmış 3 tip ionotropik glutamat reseptörü vardır; NMDA, AMPA ve kainat. Oligodendrositler AMPA ve kainat tipi reseptörler eksprese ederler.²³ Oligodendrositlerde eksitotoksosite, yüksek afiniteli AMPA reseptörleri ve düşük afiniteli kainat reseptörleri aracılığı ile Ca^{++} 'un hücre içersine girişi ile başlar.²⁴

Oligodendrositlerin, kainat ve AMPA aracılıklı toksisiteye yanıtlarının matürasyon evrelerine göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir. **Oligodendroglial öncüller olgun oligodendrositlere göre kainata daha duyarlıdır, oysa olgun oligodendrositlerde eksitotoksik ölümün ana mediatörleri AMPA reseptörleridir.**²⁵ Olgun oligodendrositler yüzey AMPA/kainat reseptörleri taşırlar.²⁶ Ancak, insan olgun OLG'lerinin çok düşük miktarda AMPA/kainat reseptörü ifade ettiği ve bu reseptörlerin aktivasyonu ile olan eksitotoksositeye karşı direnç gösterdikleri bildirilmiştir¹⁸ SSS'ndeki AMPA reseptörlerinin daha çok astrositler tarafından taşındığı da bilinmektedir.

OLG'lerin gelişimi sırasında, AMPA-glutamat reseptör aracılı sinyaller geçici olarak artar ve olgunlaşma ile birlikte azalır. Hücre membranı üzerinde AMPA

reseptörlerinin dağılımı sabit değildir. Ekstraselüler çevredeki değişikliklere bağlı olarak postsinaptik membranda reseptörler artar veya azalır²⁷ Ca^{++} 'un hücre içine girişi veya hücre içi depolardan salınımı postsinaptik membranda AMPA reseptörlerinin sayısını artırır. Sıçanların 'myelin basic protein' bulunan olgun beyin OLG'leri kainat reseptörü veya AMPA reseptörüne sahip değildir ve kainata karşı dirençlidirler. Oysa progenitor ve daha az olgunlaşmış hücrelerde reseptör ifadesi bu durumun tam tersidir ve kainata karşı hassastırlar.²⁸ Yüksek düzeyde AMPA reseptör varlığında, apoptotik hücre ölümü bu reseptörlerin uzayan aktivasyonuna bağlıdır.²⁴ Türler arasındaki farklılık dışında, kemirgen ve insan hücre kültürlerinin hazırlanışları arasındaki farklılıkların da bu sonuca katkısı olabilir. Sıçan OLG'leri erken postnatal (P1-P3) progenitorlar olarak izole edilir ve in vitro olarak olgunlaşmaları için indüklenirler. İnsan OLG'leri ise yetişkin insan beyinlerinden izole edilir ve bu hücreler in vivo olarak olgunlaştırılırlar.

MULTİPL SKLEROZDA SODYUM KANALLARININ NÖRODEJENERASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Hücre membranında bulunan, Na^+/Ca^{++} yer değişimini sağlayan protein hücrenin homeostasisinin devamı için gereklidir. Anoksi gibi bazı patolojik durumlarda bu iyon değişiminin yönü tersine döner ve hücre içinde Ca^{++} birikimi olur. Na^+/Ca^{++} değişim kanalları ile birlikte yerleşim gösteren bazı Na^+ kanallarının, deneysel allerjik ensefalomyelit (DAE) de aksanal hasara etkisi olduğu bildirilmiştir.²⁹ Sodyum kanallarının sürekli aktivasyonu, Na^+/Ca^{++} akımını ters yöne değiştirerek Na^+ 'un hücre içine akışını sağlar ve beyaz cevher içinde aksanal hasara neden olur²⁹ Voltaj bağımlı- Na^+ kanallarının varlığı kemirgen ve insan mikroglialarında gösterilmiştir.^{30,31} DAE gibi hastalık modellerinde, Na^+ kanal blokajı ile beyaz cevherdeki traktuslarda aksanal hasar önlenir.^{31,32}

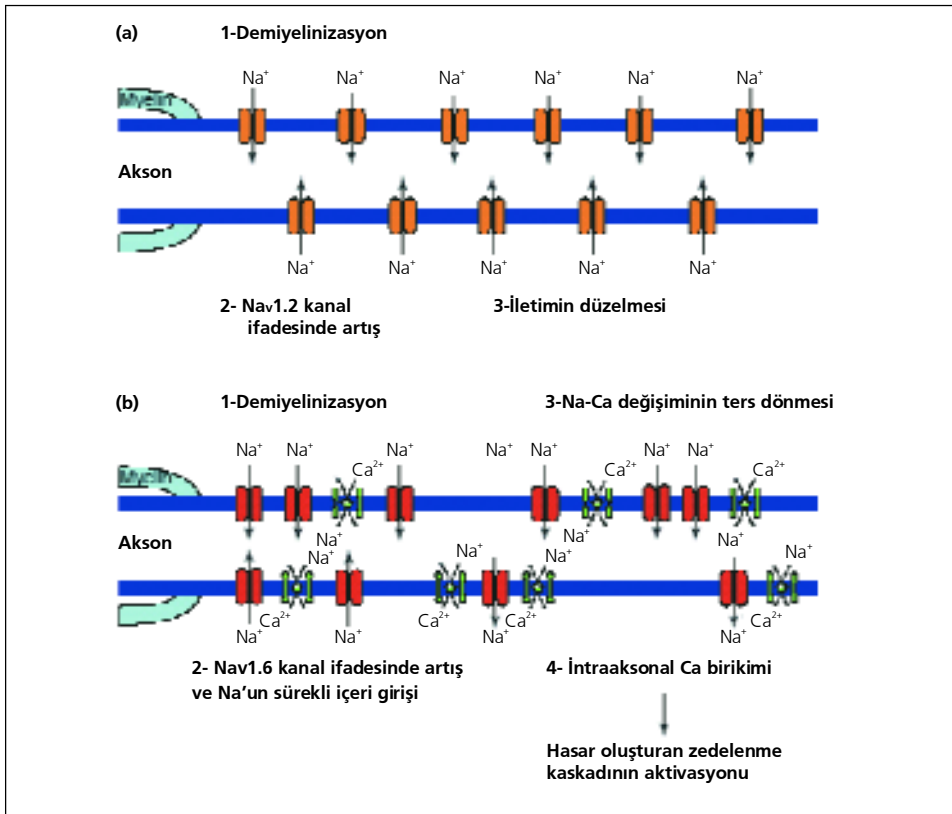
Yeni oluşan MS lezyonlarında, oligodendrositlerin apoptotik hücre ölümlerini takiben nöroinflamatuvar kaskatın başlamasından sorumlu hücre tipi aktif mikroglialardır.³³ Hücre içi Na^+/Ca^{++} konsantrasyon

değişikliklerinin periferel lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonuna etkisi olduğu bilinmektedir.³⁴ Ancak, Na⁺-kanallarının mikroglia aktivasyonundaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Intraselüler Ca⁺⁺'un artışı ve sonrasında sekonder sinyal kaskatlarının uyarılması mikroglia aktivasyonunda temel olay olabilir.³⁵ Sodyum kanalları yoluyla Na⁺'un hücre içine girişi membran depolarizasyonuna ve voltaj-bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının açılması ile hücre içine Ca⁺⁺ girişindeki artışa neden olur.³⁴

Voltaja bağımlı Na kanalları (Nav1.2 ve Nav1.6) demiyelinize aksonlarda farklı yüzey belirleyicileri gösterirler. Demiyelinizasyon sonrası, Nav1.2 aksonlarda yaygın olarak bulunur ve aksiyon potansiyel iletiminin

düzelmesini desteklerken, Nav1.6 ise ancak bazı aksonlarda artar (Şekil 1).³⁶

Mikroglia aktivasyonuna Na⁺kanallarının etkisini, MS ve DAE gibi nöroinflamatuvar hastalıklarda değerlendiren bir çalışmada Nav1.6'nın ifadesindeki artış makrofaj ve mikroglia aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur.³⁰ Na⁺ kanal blokörü olarak fenitoin DAE'de inflamatuvar derecesini azaltır. Ayrıca spesifik Na⁺ kanal blokörü olan tetrodotoksinin (TTX) LPS-uyarılmış rat mikroglialarında fagositik fonksiyonları %40 oranında zayıfladığı gösterilmiştir. Med fare'lerinin (Nav1.6 -/-), mikroglialarında fagositik aktivitenin %46 daha az olduğu gözlenmiş ve Med fare mikroglialarında TTX ile fagositik aktivitede değişiklik olmamıştır.³⁷



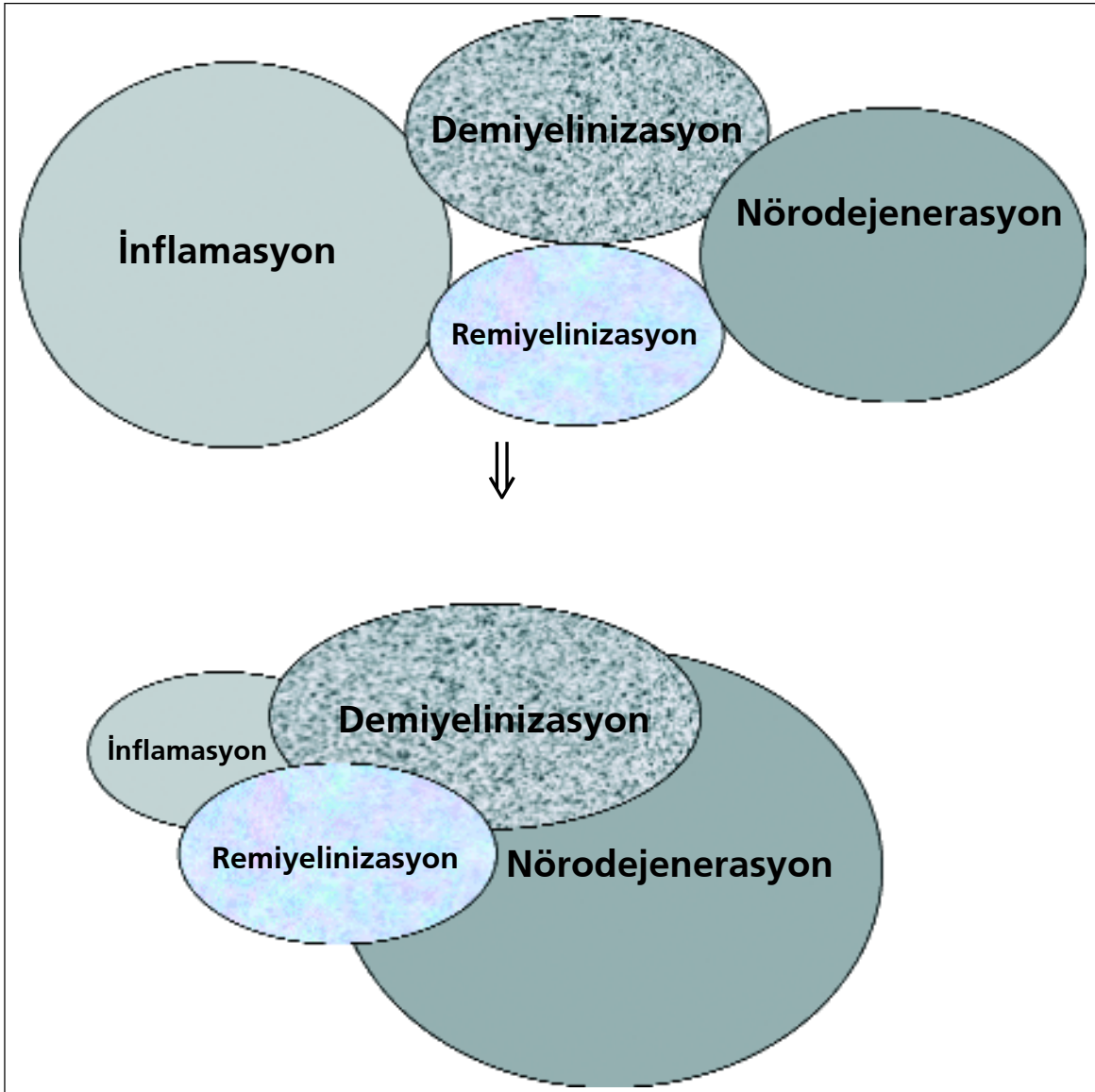
Şekil 1.²⁹ Demiyelinize aksonlar çevresinde Nav1.2 ve Nav1.6 kanallarının farklı ifade edilmeleri farklı görevleri olduğunu düşündürmektedir.
a) Demiyelinizasyon sonrasında¹ Nav1.2 kanalları yaygın olarak ortaya çıkar² bu durum aksonlarda aksiyon potansiyeli oluşumunu korur³
b) Demiyelinizasyon sonrasında Nav1.6 kanalları bazı aksonlarda ifade edilirler.¹ Bu kanallar kalıcı Na akımı oluştururlar.² Bu durum Na⁺/Ca⁺⁺ akımını tersine çevirir³ ve intraaksonal Ca birikimine neden olarak⁴ hasarlandırıcı ikinci yolakların aktive olması ve aksonal kayba neden olur.

Nav1.6, mikroglia ve makrofajlarda yaygın bulunan Na^+ kanalıdır. DAE ve MS'de aktif mikroglia ve makrofajlarda ifadeleri artar. Nav1.6 ile mikroglial aktivasyon arasında bağlantı vardır.^{29,37} Fenitoin ile tedavi edilen DAE'nin kliniğinde yatışma ve spinal kordda immün hücrelerin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

MS'in farklı patolojik ve klinik bulgular, farklı klinik seyirler gösterdiği bilinmektedir. Ancak, hastalığın

patolojisindeki süreçlerden demiyelinizasyon, inflamasyon, remiyelinizasyon ve nörodejenerasyonun birbirinden bağımsız olmadığı, birbiri içine geçmiş ve kompleks süreçler olduğu düşünülmektedir. Bu süreçlerin anlaşılması aşağıdaki örnek şekil ile kolay olabilir (Şekil 2). MS'teki nörodejenerasyon sürecinde; inflamasyon, IL-1 ve TNF- α nın reseptörleri üzerinden glutamat toksisitesindeki artışla olaya katkıda bulunur. Olayın bütünü gibi nörodejenerasyon süreci de glutamat, sodyum – kalsiyum kanalları gibi farklı birimlerin ortak etkilerinin bir sonucu olarak şekillenmektedir.



Şekil 2. Multipl Sklerozun başlangıç ve seyrindeki süreçlerin birbiri ile olan ilişkileri

KAYNAKLAR

1. Zaffaroni M. Biological indicators of the neurodegenerative phase of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24: S279–S282.
2. Semra YK, Seidi OA, Sharief MK. Heightened intrathecal release of axonal cytoskeletal proteins in multiple sclerosis is associated with progressive disease and clinical disability. *J Neuroimmunol* 2002; 122:132–139.
3. Rawes JA, Calabrese VP, Khan OA, De Vries GH. Antibodies to the axolemma-enriched fraction in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Mult Scler* 1997; 3: 363–369.
4. Sadatipour BT, Greer JM, Pender MP. Increased circulating anti-ganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 980–983.
5. Petzold A, Baker D, Pryce G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G. Quantification of neurodegeneration by measurement of brain-specific proteins. *J Neuroimmunol* 2003; 138: 45–48.
6. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, Enzinger C, Ropele S. Apolipoprotein E genotype related differences in S282 brain lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 25–28.
7. Enzinger C, Ropele S, Strasser-Fuchs S, Kapeller P, Schmidt H. Lower levels of N-acetylaspartate in multiple sclerosis patients with the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Arch Neurol* 2003; 60: 65–70.
8. Fonnum F. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 1984; 42 : 1–11.
9. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65 : 1–105.
10. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 762–764.
11. Schwartz M, Shaked I, Fisher J, Mizrahi T, Schori H. Protective autoimmunity against the enemy within: fighting glutamate toxicity. *Trends Neurosci.* 2003; 26(6): 297-302.
12. Calabrese V, Bates TE, Stella AM. NO synthase and NMDA-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: The role of oxidant/antioxidant balance. *Neurochem Res* 2000; 25, 1315–1341.
13. Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe JJ. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci* 1998; 18: 6241–6253.
14. Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 375–89.
15. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 501–510.
16. Takahashi JL, Giuliani F, Power C, Imai Y, Yong VW. Interleukin-1 Promotes Oligodendrocyte Death through Glutamate Excitotoxicity. *Ann Neurol* 2003;53:588–595.
17. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2000; 7: 153–159.
18. Wosik K, Ruffini F, Almazan G, Olivier A, Nalbantoglu J, Antel JP. Resistance of human adult oligodendrocytes to AMPA/kainate receptor-mediated glutamate injury. *Brain* 2004; 127(12): 2636-2648.
19. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, et al. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science* 2002; 295: 2282–5.
20. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338(5): 278–285.
21. Chang A, Tourtellotte W, Rudick R, Trapp B. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 165–73.
22. Rosin C, Bates TE, Skaper SD. Excitatory amino acid induced oligodendrocyte cell death in vitro: receptor-dependent and -independent mechanisms. *J Neurochemistry* 2004 ; 90: 1173–1185.
23. Hollmann M, Heinemann SF. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 31–108.
24. Alberdi E, Sanchez-Gomez MV, Marino A, Matute C. Ca²⁺ influx through AMPA or kainate receptors alone is sufficient to initiate excitotoxicity in cultured oligodendrocytes. *Neurobiol Dis* 2002; 9: 234–243.
25. Leuchtman EA, Ratner AE, Vijitruth R, Qu Y, McDonald JW. AMPA receptors are the major mediators of excitotoxic death in mature oligodendrocytes. *Neurobiol Dis* 2003; 14: 336–348.
26. Deng W, Poretz RD. Oligodendroglia in developmental neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2003; 24: 161–178.
27. Itoh T, Beesley J, Itoh A, et al. AMPA glutamate receptor-mediated calcium signaling is transiently enhanced during development of oligodendrocytes. *J Neurochem* 2002; 81: 390–402.
28. Rosenberg PA, Dai W, Gan XD, et al. Mature myelin basic protein-expressing oligodendrocytes are insensitive to kainate toxicity. *J Neurosci Res* 2003; 71: 237–245.
29. Craner MJ, Hains BC, Lo AC, Black JA, Waxman SG. Colocalization of sodium channel Nav1.6 and the sodium-calcium exchanger at sites of axonal injury in the spinal cord in EAE. *Brain* 2004a; 127(Pt 2):294–303.
30. Korotzer AR, Cotman CW. Voltage-gated currents expressed by rat microglia in culture. *Glia* 1992; 6:81–88.
31. Lo AC, Saab CY, Black JA, Waxman SG. Phenytoin protects spinal cord axons and preserves axonal conduction and neurological function in a model of neuroinflammation in vivo. *J Neurophysiol* 2003; 90:3566–3571.
32. Kapoor R, Davies M, Blaker PA, Hall SM, Smith KJ. Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration. *Ann Neurol* 2003; 53:174–180.
33. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55: 458–468.
34. Craner MJ, Damarjian TG, Liu S, Hains BC, Lo AC, Black JA, Newcombe J, Cuzner ML, Waxman SG. Sodium Channels Contribute to Microglia/Macrophage Activation and Function in EAE and MS. *Glia* 2005; 49: 220–229.
35. Hoffmann A, Kann O, Ohlemeyer C, Hanisch UK, Kettenmann H. Elevation of basal intracellular calcium as a central element in the activation of brain macrophages (microglia): suppression of receptor-evoked calcium signaling and control of release function. *J Neurosci* 2003; 23: 4410–4419.
36. Waxman SG, Craner MJ, Black JA. Na⁺ channel expression along axons in multiple sclerosis and its models. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(11):584-91.
37. Ohgoh M, Hanada T, Smith T, et al. Altered expression of glutamate transporters in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002;125:170 –178.

DÜZELTME:

Türk Nöroloji Dergisi Cilt:12 Sayı:1’de yukarıdaki makalede yazar isimlerinin sıralaması yanlıştır. Sıralamanın doğru şekli aşağıdadır. “Aslı Kurne, Ömer Faruk Aydın, Rana Karabudak”