

Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar - I: Nöroinflamasyondan Nörodejenerasyona / Steps in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis - I: From Neuroinflammation to Neurodegeneration

Aslı Kurne,¹ Rana Karabudak,¹ Ömer Faruk Aydın,²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Ünitesi, ANKARA

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, SAMSUN

ABSTRACT

Steps in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis - I: From Neuroinflammation to Neurodegeneration

Background: Inflammation has been described as a deleterious factor in MS immunopathogenesis for a long time. However, recent studies have proved the neuronal protective and efficacious effects of inflammation. Inflammation in the brain is a double-edged process that may be beneficial in promoting homeostasis and repair, but can also result in tissue injury through the damaging potential of inflammatory mediators. Control mechanisms that minimize the extent of the inflammatory reaction are necessary in order to preserve brain architecture and restore function. The end result of the inflammatory process, neurotoxicity and/or neuroprotection, is a function of the fine balance between the two cellular systems and of the complex signaling relationships between anti-inflammatory neuroprotective factors. In central nervous system inflammation the extent of tissue injury depends on both native and adaptive elements of the immune system. Besides, inflammation is not limited with the invasion of exogenous cells infiltrating from the blood brain barrier. Astrocytes and microglial cells as being endogenous also play an important role in the process. Secondary inflammatory mediators from these cells trigger the unique

Key words: Multipl Sclerosis, immunopathogenesis, inflammation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Aslı Kurne
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Ünitesi, 06100-Sıhhiye, Ankara, Tel: 0312 305 1983 - 0312 3051809 - 0312 3051809, Faks: 0312 305 1983
Elektronik Adres: akurne@hacettepe.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 30.09.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 06.10.2005

local inflammation of central nervous system. In the active MS plaques distinct cytokines and chemokines have been determined.

Conclusion: Inflammation has different aspects and some proof of beneficial roles can be summarized: Before the clinical signs of /during the experimental allergic encephalomyelitis (EAE) the presence of IFN- γ has been shown as a limiting factor for the progression, the delivery of anti-IFN- γ monoclonal antibodies have increased the morbidity in EAE. CD4+ T cells stimulate microglial cells to secrete some mediators as interleukin E2 that can suppress IL-12 and the same cells can also secrete neuroprotective factors as brain derived neurotrophic factor. Another group of cells, macrophages trigger remyelination by clearing myelin debris. This review discusses about the contradictory effects of inflammation on the immunopathogenesis of multiple sclerosis. It outlines the cells responsible for the inflammatory cascade, both beneficial and detrimental effects of inflammation on myelin and axonal integrity and additional relation for demyelination and axonal transection.

ÖZET

Bilimsel zemin: MS immunopatogenezinde inflamasyon uzun süre boyunca zararlı olarak tanımlanmış olsa da son çalışmalar bu sürecin

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, immunopatogenez, inflamasyon

aynı zamanda yararlı ve nöron koruyucu etkinliğinin olabileceğini düşündürmektedir. İnflamasyon bir taraftan hasarlandırma yaparken diğer taraftan da dokuda homeostaz ve onarımı sağlayabilmektedir. Bu durumda beyin normal yapı ve fonksiyonlarını sağlayan ve inflamatuvar reaksiyonu sınırlayan kontrol mekanizmaları önem taşımaktadır. Son etkinin nasıl sonuçlanacağı inflamasyonu engelleyici ve tetikleyici faktörler arasındaki hassas dengeye bağlıdır.

Santral sinir sistemi (SSS) inflamasyonunda doku hasarının derecesi ve yaygınlığı hem doğal (CD8+ T hücreleri ve antikorlar) hem de edinsel (mikrogliya/makrofajlar) immun sisteme ait elemanların lezyonlardaki varlığına işaret etmektedir. İnflamasyon, yalnızca kan beyin bariyeri aracılığı ile SSS'ne geçen hücrelerle sınırlı değildir. Endojen yerleşimli, astrosit ve mikrogliyalardan oluşan lokal immun hücreler de bu sürece katılırlar. Bu hücrelerden ikincil inflamatuvar mediatörlerin salınımıyla SSS'ne özgün immun reaksiyon ortaya çıkar. Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler ve kemokinler de saptanmıştır. Bu karmaşık ve çoklu hücre ilişkilerinden oluşan sürecin olumlu yönleri de bildirilmiştir.

İzlenimler: Bu yöndeki kanıtlar; deneysel allerjik ensefalomyelit (DAE) başlangıcından önce veya sonra, SSS'de interferon (nın varlığının hastalığın ilerlemesini engellemesi, interferon-γ'ya karşı monoklonal antikorlar verildiğinde DAE modelinde morbidite oranının artışı, CD4+ T hücrelerinin mikrogliaları prostoglandin E2 gibi IL-12'yi inhibe eden mediatörleri salgılamaları için uyarma potansiyeli taşımaları, DAE modeline ait beyin örneklerinden izole edilen T hücrelerinin 'brain derived neurotrophic faktör' gibi miyelin koruyucu faktörler salgıladığının saptanması, makrofajların miyelin yıkım ürünlerinin temizlenmesini sağlayarak remiyelinizasyonu tetikleme şekline özetlenebilir.

Bu derleme multipl skleroz immunopatogenezinde inflamasyon varlığı ve karşıt etkilerini tartışmaktadır. Tartışma, sürece katılan hücreler ve görevlerini, inflamasyonun miyelin ve akson bütünlüğüne - demiyelinizasyonun akson hasarına olan etkilerini içermekte ve uzun yıllar boyunca tek yönlü ele alınan ve yalnızca olumsuz yönleri dile getirilen inflamasyonun hangi yollar üzerinden yararlı etkilerinin olabileceğini özetlemektedir.

GİRİŞ

Benign formdan hızlı ilerleyen forma kadar farklı klinik seyirlere sahip olan multipl skleroz, santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal zedelenme gelişimi ile karakterizedir. Heterojen bir immunopatogeneze sahip olan bu hastalıkta, genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörler tarafından tetiklenen otoimmün mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir.

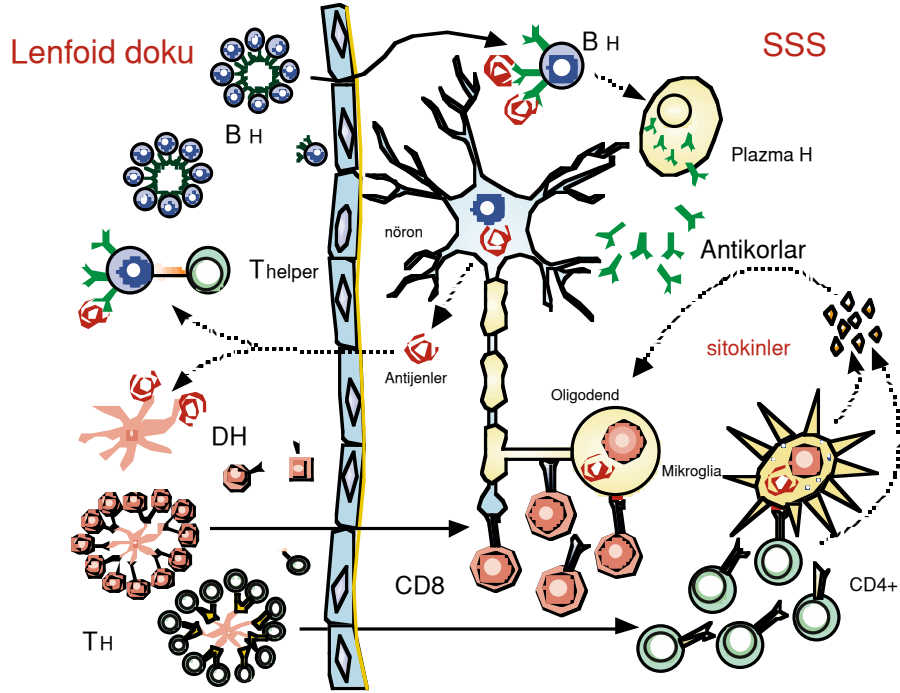
Son yıllarda MS immunopatogenezinde bakış açımızda önemli yeni değişiklikler olmuş ve yapılan çalışmalar MS sürecinde nörodejenerasyonun önemli rol oynadığını ve inflamasyonun immunopatogeneze üzerinde hasarlandırıcı etkisinin yanı sıra olumlu

etkilerinin de olabileceğini ortaya koymuştur. Bu yazı MS sürecinde etkin olduğu düşünülen inflamasyon mekanizmalarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu başlık altında endojen hücreler ve sürece bakış iltihabın sürece olumlu etkisi demiyelinizasyon ve akson hasarı aksonal dejenerasyon tartışılacaktır.

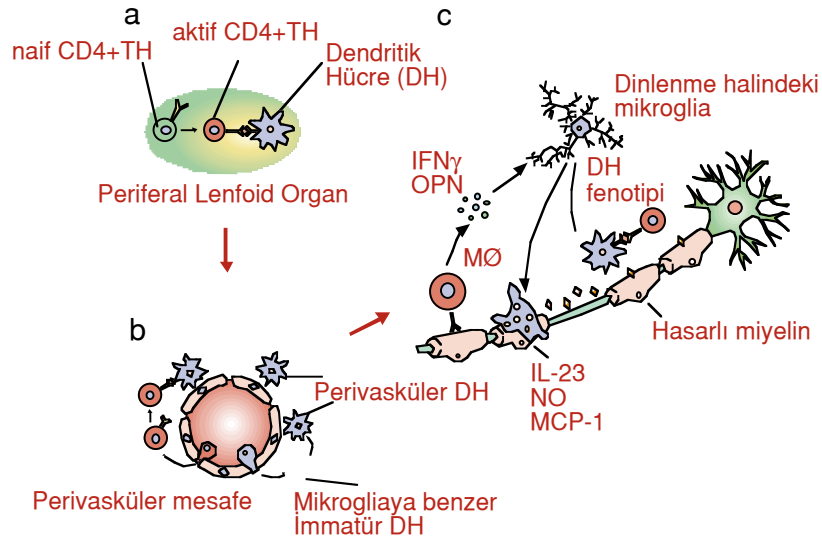
MULTİPL SKLEROZ PATOGENEZİNDE İNFLAMASYONUN YERİ

Günümüzde inflamasyonun lokal hasara yanıt olarak canlı dokuda sıvı ve kan hücrelerinin birikiminin izlendiği lokal reaksiyon olarak tanımlanması benimsenmiştir. İnflamatuvar reaksiyon, uyarının nicelik, nitelik ve süreklilik özelliklerine bağlı olarak akut ya da kronik olabilmektedir. Akut reaksiyon birkaç dakikadan bir-iki güne dek uzayabilen-kısa süreli, nötrofil toplanmasına eşlik eden sıvı ve plazma proteinleri (ödem) birikimi olarak tanımlanır. Kronik reaksiyon ise daha uzun süreli (günler, aylar) olup iltihabi dokuda lenfosit ve makrofajların varlığı ile kan damarlarında proliferasyon (anjiojenesis) ve bağ dokusu proliferasyonu (fibrosis) ile karakterizedir. Farklı uyarılar inflamatuvar reaksiyonu ortaya çıkarabilir (hipoksi, fiziksel-kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon etkenleri ve immun aracılı olaylar) ve bazı inflamatuvar mediatörlerin (plazma ve hücrel mediatörler) üretimini tetikleyebilir (Şekil 1 ve 2).^{1,2,3}

Multipl Sklerozda inflamasyonunun etkisi başlangıçta hasarlandırıcı olarak vurgulanmış olsa da inflamasyonun immunolojik karakteri, katılan hücreler ve sonuçlar daha iyi tanımlandıkça yalnızca hasarlandırıcı değil, yararlı etkilerinin de olabileceği anlaşılmıştır. MS heterojen bir immunopatogeneze sahiptir⁴ ve farklı patolojik alt gruplarda inflamasyonun süreç içindeki yeri ve önemi de farklılık taşımaktadır. Aktif demiyelinizasyon özelliği taşıyan MS plakları incelendiğinde, MS hastalarında inflamasyon, demiyelinizasyon ve oligodendrosit patolojisi açısından hem yapısal hem de immunopatogenik farklılıklar olduğu görülür.⁵



Şekil 1. Multipl sklerozda immün yanıtlar: SSS'de yer alan proinflamatuvar çevre MHC moleküllerinin, ko-stimulatuv moleküllerinin, inflamatuvar sitokinlerin bu alanda artışına neden olur. Periferik lenfoid dokuda yerleşimli olan T ve B hücreleri SSS den salınan yada yabancı antijenlerle çapraz reaksiyon veren antijenlerle tetiklenirler. Dendritik hücreler de T hücreler için kuvvetli uyarıcı özellik taşırlar. Klonal ekspansiyon sonrasında T ve B hücreleri SSS'ne infiltre olurlar. Klonal ekspansiyona uğramış olan B hücreleri olgun B hücrelerine döner ve yüksek miktarda IgG Ab'ları salgırlar. Bu Ab lar eriyebilir durumda olan ya da membrana bağlı antijenlere bağlanırlar. Klonal ekspansiyona uğramış CD8 T hücreler beyne göç eder ve MHC sınıf I molekülleri taşıyan glia ya da nöronlar üzerinde bulunan spesifik peptid ligandlarına bağlanırlar. Bu hücreler üzerindeki spesifik MHC-peptid komplekslerinin tanınması bunları taşıyan hücrelerde hasara yol açar. CD4+ T hücreler SSS'ne migrasyon yaparak mikroglial hücreleri üzerinde olan antijenleri tanırlar. Bu hücrelerin reaktivasyonu inflamatuvar sitokin yanıtlarının oluşumuna neden olur. Bu sitokinler makrofajlar gibi diğer immün hücreleri alana çeker ve bu hücreler aracılığı ile miyelin kılıfının direk fagositik hasarını başlatırlar.



Şekil 2. DAE seyri sırasında nöroinflamasyon CD4+ T hücrelerinin SSS nin farklı kompartmanlarında aktivasyonlarını gerektirmektedir: a) MHC sınıf II özelliği taşıyan ve miyelin antijeni sunan dendritik hücreler tarafından CD4+ T hücrelerinin aktive edilmesi b) Periferik dolaşımda olan aktive miyelin spesifik T hücreleri SSS perivasküler aralığına kan damarlarından sızarlara. Aynı zamanda aktive CD11+ dendritik hücre işaretleyicisi taşıyan dendritik hücreler perivasküler boşlukta toplanarak perivasküler mikrogliya haline geçerler. Dendritik hücreler ya da mikrogliyal miyelin spesifik T hücrelerine antijen sunumu yaparlar. c) CD4+ ensefalitojenik T hücreler miyelinize aksonlar üzerindeki antijenleri tanırlar ve interferon- gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler salarak dinlenme halindeki mikrogliyalara makrofaj benzeri mikrogliyalara dönüşümünü sağlarlar. Aktive mikrogliyal interlökin (IL)-23 gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler, nitrik oksid ve farklı kemokinler üretir ve inflamatuvar kaskadı tetiklerler. Miyelin yıkımı miyeline ait ek antijenik epitoplara oluşumu ve hücrelere sunulmasını tetikler.

Multipl Sklerozda İnflamasyonun Patogenezi ve Olumsuz Etkileri

Multipl Sklerozdaki demiyelinizasyon alanları, miyelin spesifik T hücreleri, miyeline karşı antikor oluşturma özelliği taşıyan B hücreleri ve non-spesifik efektör özelliği olan mononükleer hücrelerden oluşur.⁶ Santral sinir sistemi inflamasyonunda, CD4+ T hücreleri temel bir yere sahip olsalar da doku hasarının derecesi ve yaygınlığı hem doğal (CD8+ T hücreleri ve antikorlar) hem de edinsel (mikroglia/makrofajlar) immun sisteme ait elemanların lezyonlardaki varlığına işaret etmektedir. İnflamasyon ve nörodejenerasyon diğer süregen SSS hastalıklarında olduğu gibi MS sürecinde de birlikte izlenmektedir. MS'de hem inflamatuvar hem de dejeneratif (aksonal kayıp) bulgular bir arada olup^{6,7} birincil nörodejenerasyon sürecinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp hem birbirinden bağımsız hem de bağımlı süreçler olarak ilerlemektedir.

Kan-beyin bariyerinin bozulması ile mononükleer hücrelerin, SSS'ne geçişi ve bu hücrelerin mikroçevreden uzaklaştırılmamaları sonucu lenfoid artıklar oluşur. Demiyelinizan plaklar çevresinde ve perivasküler bölgelerde yerleşmiş lenfosit ve monositler izlense de bu hücreler meningeal boşluklar ve normal gri ve beyaz cevherde de bulunabilmektedir.^{5,8,9}

Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler (TNF α , IL1 β , IL-6 ...) ve kemokinler de saptanmıştır.^{5,8,9} Akut ve kronik MS lezyonlarında Monosit KemoAtraktan Protein (MCP) ailesinden bazı üyeler saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5 gibi kemokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, süregen aktif MS plaklarında bu dört kemokin reseptörü için özelleşmiş ligandlar taşıyan köpüksü makrofajlar ve aktif mikroglialar da saptanmıştır. CCR8 varlığı da MS lezyonlarında benzer bölgelerde gösterilmiş ve süregelen aktif demiyelinizasyon ile direkt korelasyonu saptanmıştır. Ayrıca farklı kemokinlere ait silinme uygulanmış hayvan modellerinde, Deneysel Allerjik Ensefalomyelit (DAE) başlangıcında gecikme ve

şiddetinde de azalma izlenmiştir.¹⁰

T hücrelerinin, DAE ve MS'de hastalığı tetikleyici rolleri iyi bilinmektedir. Makrofajlar gibi diğer hücre tiplerinin de nöroinflamasyonun devamı ve değişiminde önemli rolleri vardır. Bu hücreler T hücrelerini aktive ederek, iltihabı tetikleyici sitokinler üreterek ve miyelin fagositozu yolu ile etkilerini gösterebilirler.¹⁰ Bazı çalışmalarda makrofajlar ile hasarlı aksonların birbirlerine yakın yerleşimlerinin olduğu gösterilmiştir.^{11,12,13} Makrofajlar yalnızca direkt etki ile değil, makrofaj-kaynaklı proteazlar ve/veya nitrik oksid (NO) aracılığı ile de¹⁴ aksonal hasarda etkin olabilirler. Makrofajların çevreden uzaklaştırılması ile ve/veya mikroglial aktivasyonun azaltılması ile yapılan DAE modellerinde, klinik bulgularda belirgin gerileme gösterilmiştir.¹⁵

Endojen Hücreler ve İltihabi Süreç

İnflamasyon, yalnızca kan beyin bariyeri aracılığı ile SSS'ne geçen hücrelerle sınırlı değildir. Endojen yerleşimli, astrosit ve mikroglialardan oluşan lokal immun hücreler de bu sürece katılırlar. Bu hücrelerden ikincil inflamatuvar mediatörlerin salınımıyla (IL-6, IL-1 β , TNF- α , ...) SSS'ne özgün immun reaksiyon ortaya çıkar. SSS'de astrosit, mikroglia ve perivasküler makrofajlar antijen sunucu hücreler (ASH) olarak görev yaparlar, bu hücreler MHC sınıf II, B7-1 ve LFA-3 molekülleri gibi önemli koreseptör molekülleri eksprese ederler. Mikroglialar, beyin homeostasisindeki herhangi bir değişikliğe karşı oldukça duyarlıdır, hızla hücre yüzey/sitoplazmik antijenlerini arttırırlar, morfolojilerini değiştirirler.^{16,17}

İnflamasyon varlığında astrosit ve mikroglialarda bulunan MHC sınıf II, GFAP (glial fibriler asidik protein), MRF-1 (mikroglia response faktör-1) ve bazı inflamasyonu tetikleyici sitokinlerin ifade yoğunluğu artmaktadır.¹⁷ Aktif mikroglialar bir yandan demiyelinizasyonun erken döneminde miyelin kalıntılarını endositozla yok ederek fagositer hücre gibi davranırken diğer yandan antijen sunucu hücre görevlerini de sürdürebilirler. Ancak, miyelin hasarının gelişiminde direkt makrofaj aracılıklı miyelin

fagositozunun yanısıra, miyeline karşı oluşturulan antikolar, miyeline toksik sitokinler, prostoglandinler ve nitrik asit deriveleri rol oynayabilmektedir.

SSS hasarına karşı gelişen lokal immün yanıtta, NO ve TNF-(gibi sitotoksik moleküller salınır. Bu mediatörler, glutamat geri alınımını inhibe eder ve glutamat salıverme potansiyeli olan makrofaj ve mikroglial hücre aktivasyonuna neden olur.¹⁸ Ancak, her iki hücre tipi aynı zamanda glutamat taşıyıcısı ifade etme ve glutamata geri alabilme yeteneğine de sahiptir.¹⁹ Bu durum, bir taraftan da glutamat toksisitesine karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Aynı taşıyıcılar makrofaj ve mikroglialar tarafından glutamat salınım ve geri alınımına aracılık ederler. Hücrelerin metabolik durumu ve ekstraselüler sinyaller, hangi aktivitenin ön planda olacağını belirler.²⁰

SSS'de makrofajlar aylar boyunca Wallerian dejenerasyon bölgesinde kalır ve IL-1, TNF ve MIP gibi sitokinleri sekrete ederek diğer tip hücreleri etkilerler. Ayrıca, makrofajlardan uzun süreli olarak inflamasyonu tetikleyici sitokin ve/veya serbest radikallerin salınımı, başlangıçtaki doku hasarında sonradan alevlenmelere yol açabilir.¹⁶ MS lezyonlarında aktif T hücreleri, makrofajlar ve mikroglialar, sitokin ve kemokin gibi inflamatuvar moleküller ve bu hücrelerle ilişkili diğer araçlar bulunur. Sonuç olarak, biriken lökositlere bağlı doku hiperplazisi, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrositik nedbe dokusu meydana gelir.⁷

Multipl Sklerozda İltihabın Olumlu Etkileri

MS'in erken dönemlerinden itibaren inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal kayıp gelişiminde çok etkin olup bir yandan hasarlandırıcı diğer yandan da koruyucu etkinliği bulunmaktadır. SSS'nin otoimmün demiyelinizan süreci sırasında inflamasyonun hangi özelliğinin baskın olacağını belirlenmesinde genetik alt yapı da rol oynamaktadır. Bu duruma ait kanıtların bazıları aşağıda özetlenmiştir.

- Interferon- γ 'ya karşı monoklonal antikolar

verildiğinde DAE modelinde morbidite oranı %20'den %80'e yükselmiştir.²¹

- DAE başlangıcından önce veya sonra, SSS'de interferon (γ 'nın varlığı hastalığın ilerlemesini engeller. Bu, TNF reseptör 1'in artışı ile ensefalitojenik T hücrelerinin apoptoza yönlendirilerek yok edilmesi ile sağlanır.²²
- CD4+ T hücreleri, mikrogliaları prostoglandin E2 gibi IL-12'yi inhibe eden mediatörleri salgılamaları için uyarır ve bu yolla süregelen inflamatuvar olay sınırlandırılır.²³
- MS hastaları ile DAE modeline ait beyin örneklerinden izole edilen T hücrelerinin 'brain derived neurotrophic faktör' gibi miyelin koruyucu faktörler salgıladığı saptanmıştır.²⁴
- "Myelin-basic-protein-spesifik" ensefalitojenik T hücreleri hasar sırasında salınan toksik maddelerin temizlenmesini sağlayarak sekonder demiyelinizasyonun gelişimini engellemektedir.²⁵
- Makrofajlar miyelin yıkım ürünlerinin temizlenmesini sağlayarak remiyelinizasyonu tetiklerler.²⁶
- Makrofajlar, inflamasyonu tetikleyici sitokinlerin salınımıyla oligodendrosit (OLG) öncül hücrelerinin artışı da sağlarlar.²⁷
- Aktif makrofajların doku onarımı için gerekli büyüme faktörlerinin üretimini sağlayarak nöral iyileşme veya fonksiyonel açıdan faydalı olabilecek etkilere yol açar.¹⁶
- Lisesitin ile indüklenen demiyelinizasyonda, miyeline karşı gelişen antikoların remiyelinizasyonu tetiklediği gösterilmiştir.²⁸

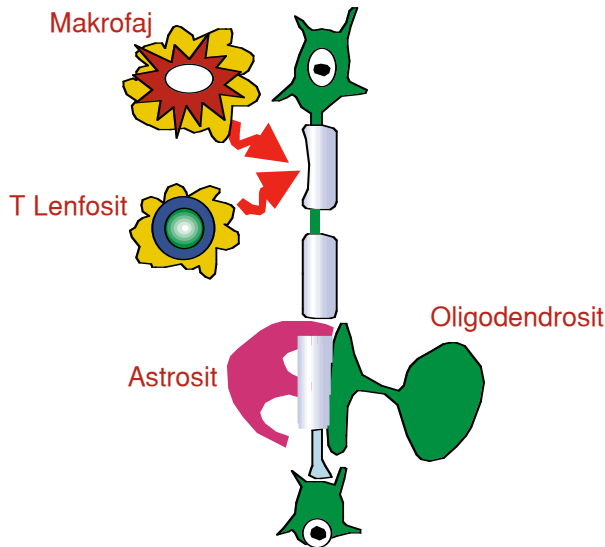
Ayrıca MS sürecinde inflamasyonun tüm sürecin başlangıcı olmadığı yönünde de kanıtlar bulunmaktadır. Bazı durumlarda, dokuların T hücreleri ile işgalinden önce demiyelinizasyonun gelişmesi ve sağlam görünümlü SSS'de de perivasküler T hücre infiltrasyonunun olması inflamasyonun demiyelinizasyonu izleyebildiğine dair kanıtlardır.⁷

DEMİYELİNİZASYONUN AKSON HASARINA ETKİSİ

Sinir impulslarının sıçrayıcı tarzda iletilebilmesi için,

aksonları çevreleyen miyelin kılıfı bölümler halinde oluşmuştur. Miyelin kılıfının yapısında, lipid suya göre çok daha fazla bulunmaktadır. Bu bileşim elektriksel izolasyonu sağlar. Miyelin akson bütünlüğü için gereklidir, trofik destek sağlar ve lifler boyunca sinir iletimini kolaylaştırır. Miyelin kılıfı hasara uğradığında aksonlar da bütünlüklerini kaybetmekte, bu durum iletim bloğuna ve nörolojik olarak işlev kaybına yol açmaktadır. Çıplak, demiyelinize aksonlar hasara daha yatkın olup gelişen remiyelinizasyon onları ileri hasardan korumaktadır.²⁹

Kronik MS lezyonlarında, remiyelinizasyonun yetersiz olmasının hem azalmış oligodendrosit (OLG) sayısına hem de OLG prekürsörlerinin onarım mekanizmasına yeterince katılamamalarına bağlı olabilir. Bu durum akson hasarına katkıda bulunan bir faktör olabilir.³⁰ Anterograd aksonal transportun bozulmasının sonucu olarak ortaya çıkan amyloid prekürsör protein (APP) birikiminin hem aktif hem de inaktif demiyelinizan alanlarda olabildiği gösterilmiştir.³¹ Bu durum akson hasarının demiyelinizan aktiviteden bağımsız olduğunu düşündürür.



Şekil 3. Mikroçevre: Aksonları sarmalayan myelinin hasarlanması, pek çok hücrenin katıldığı ve beraber hareket ettiği kompleks bir süreçtir. Bir yandan SSS dışı hücreler kan beyin bariyerini geçerek sağlıklı miyelin hasarı gerçekleştirirken diğer yandan olaya mikroçevrede veya bölgede zaten var olan hücreler de katılır.

MS sürecinde antikor aracılıklı miyelin ve akson hasarı da saptanmıştır, süreç boyunca gelişen demiyelinizasyonda rolü olan antikorların yıkıcı rolleri kadar yararlı etkileri de olduğu bilinmektedir.³²

Remiyelinizasyon, demiyelinize olan ancak halen sağlıklı olan aksonu koruyabilir. Öte yandan SSS aksonlarında yerleşen miyelin katları hasar sonrası rejenerasyonun gelişmesini engelleyen bazı inhibitörler bulundurulur. Bunlardan bazıları NogoA, myelin-associated glycoprotein (MAG) ve myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)'dur.³³

AKSONAL HASAR

Multipl skleroz sürecinde aksonal kaybın varlığı aslında yüzyıl önce tanımlanmış olup günümüzde bu kaybın zamanlaması ve fonksiyonel sonuçları tekrar gündeme gelmiştir. Aksonal hasar hastalığın başlangıcında ortaya çıkar ve hastalık sürecinde gelişen kalıcı özürürlükten sorumludur. Kronik MS lezyonlarında akson yoğunluğunda önemli oranda kayıp izlenmiş (%60) ve aksonal kaybın hiç etkilenmemiş olan beyaz cevher alanlarında da olduğu gösterilmiştir.³⁵ MS doku örneklerinde izlenen, akut akson harabiyetini gösteren bulgular nörofilamanların defosforilasyonu, aksonal transporta ait bozukluk, spesifik kalsiyum kanallarının belirginleşmesi ve aksonal zedelenmesi olarak özetlenebilir.^{11,12,37}

Plak oluşumunun erken döneminde, lökositler tarafından aksonları zedeleyen moleküller salınır.^{11,38} Aksonal hasarın yaygınlığı inflamatuvar yanıtların yoğunluğu ile uyumludur.³⁹ MS'te beyindeki inflamasyon plaklarla sınırlı değildir ve sadece aktif makrofajlarda değil tüm mikroglialarda sitokin sentezinde artış olur, buradaki aksonlar hasara uğrar ve aksonların wallerian dejenerasyonu da mikroglia aktivasyonu ile paralellik gösterir.⁴⁰ Aksonal transport hasarı, aksonlar boyunca taşınan proteinlerin ölçülmesi ile saptanabilir. Bu proteinler transport hasarının olduğu alanlarda birikirler. Akson hasarında amyloid prekürsör protein (APP) sıklıkla kullanılan bir belirteç olup bu molekül

nöronlarda üretilir ve aksonal iskelet aracılığı ile periferik taşınır. Aksonal transportta olan değişiklikler APP birikimine neden olabilir. Sistemik analizler hem aktif hem de kronik MS plaklarında aksonal hasarın varlığını gösterir.^{13,39}

Akson hasarı miyelin yıkımına paralel olarak oluşabileceği gibi demiyelinizasyonun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Son çalışmalar akson hasarına ait bu 2 fazın bir arada olabileceğini doğrulamıştır.^{13,41} Akson hasarının büyük kısmı miyelin kılıfı yıkımı sırasında oluşmaktadır. Bu durum miyelin-oligodendrosit ünitesine zarar veren aksonotoksik yapıların inflamatuvar mediatörlerle birliktelik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Akson yıkımının ikinci kısmı çıplak aksonların bulunduğu demiyelinize alanlarda olur. Bu süreçte,

- Aksonlar, eriyik veya hücresele immün mediatörlere daha duyarlıdır. Remiyelinize aksonların daha fazla hasara uğramaması bu düşünceyi destekler.⁴¹
- Aksonlar OLG'den aldıkları trofik desteklerini kaybederler.
- Akson bütünlüğü, akson ve OLG arasındaki sağlıklı ilişkiye dayanmaktadır. Miyelin oluşturan OLG'ler aksone trofik sinyaller gönderirler. Miyelini olmayan hayvanlarda spontan aksonal hasarın oluşması bunun OLG kaynaklı trofik sinyallerin yokluğuna bağlı olabileceğini düşündürür.⁴²

MS lezyonlarında aktif demiyelinizasyon sırasında, akson hasarının derecesi ve inflamasyonun şiddeti arasında paralellik vardır. Özellikle CD8+ T hücrelerinin sayısı ve akson harabiyetinin derecesi arasında ilişki olduğu, inflamasyon ve aksonal kayıp arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (34). MHC-sınıf I ekspresyon eden insan OLG'leri, peptid MHC-sınıf I ilişkili CD8 sitotoksik T lenfositler (STL) tarafından parçalanmaya duyarlıdır. Postmortem dokulardan izole edilen OLG'lerin MHC-sınıf I antijenleri ekspresyon ettikleri,⁴³ in vitro olarak da CD8+ T hücrelerinin MHC sınıf-I antijeni taşıyan nöritleri hasarlandırabileceği gösterilmiştir.⁴⁴ Ayrıca,

MS'e ait hayvan modellerinde MHC sınıf-I silinmiş farelerde akson hasarının olmadığı bulunmuştur.⁴⁵ Kostimülatör molekülleri taşımayan OLG'ler T hücrelerini tam olarak aktive edemezler. Ancak sitotoksik T lenfositler için hedef oluştururlar. Ayrıca, makrofaj aracılıklı Nitrit oksit (NO) ve glutamat gibi toksik moleküller de akson hasarına yol açabilir.^{46,47}

Aksonal iskelet yapısının bozulmasında, en son dönemde aksone doğru iyon akımı oluşmakta, bu durum kalpain gibi proteazların aktivasyonu ile, akson bütünlüğünün kaybına neden olmaktadır. Bundan sonraki süreç, aksone sodyum ya da kalsiyum girişinin engellenmesi ile bloke edilebilir.⁴⁸

Son dönemde yapılan çalışmalardan biri, kısmi ya da tam demiyelinize olan lezyonlarda yüksek elektriksel aktivitenin Ranvier nodlarındaki aksonal hasarı arttırdığını ve sonuç olarak glutamat reseptörlerinin aktive olarak akson içerisine kalsiyum girişinde artış olduğunu göstermiştir.⁴⁸ Akson hasarının, demiyelinizasyondan bağımsız olduğunu ve aksonal antijenlere karşı gelişen antikörlerin rolünün temel mekanizma olduğunu savunanlar da vardır.^{49,50}

SONUÇ

Multipl Skleroz'da inflamasyon pek çok birimin katıldığı ve iç içe işleyen karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte hangi birimin, ne zaman ön planda olduğunu ön görmek hastalığın farklı immunopatogenezde sahip alt gruplarının da olması nedeni ile oldukça zordur. Diğer taraftan hem olumlu hem de yıkıcı etkileri olabilen inflamasyonun hastalık seyrinde demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile beraberlik gösterilmesi süreç içindeki önemini vurgulamaktadır. Genetik yapı, çevresel faktörler gibi etkilerin yanı sıra ortamdaki hücrelerin metabolik durumu ve gelen ekstraselüler sinyallerin nitelik ve nicelikleri inflamasyonun yararlı veya yıkıcı etkilerinden hangisinin ön planda olacağını belirleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Martino G, Furlan R, Brambilla E, Bergami A, Ruffini F, Gironi M,

- Poliani PL, Grimaldi LM, Comi G. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis. *J Neuroimmunol* 2000; 109(1):3-9.
2. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Apr;3(4):291-301.
 3. Platten M, Steinman L. Multiple sclerosis: trapped in deadly glue. *Nat Med*. 2005 Mar;11(3):252-3.
 4. Martin R. Chapter 4: Immunology of Multiple Sclerosis. In: McDonald WI and Noseworthy JH (editors). *Multiple Sclerosis 2*. Butterworth-Heinemann, Blue Boks of Practical Neurology, Elsevier, Philadelphia, 2003 : 33-58.
 5. Sacca R., Cuff CA, Ruddle NH. Mediators of inflammation . *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 851-857.
 6. Martino G. How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders. *Lancet Neurology* 2004; 3: 372-378.
 7. Martino G, Adorini L, Rieckmann P, Hillert J, Kallmann B, Comi G, Filippi M. Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *Lancet Neurology* 2002; 1: 499-509.
 8. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C, Rodriguez M. Remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 133-136
 9. Lucchinetti CF, Bruc W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heterogeneity on pathogenesis. *Brain pathol* 1996; 6: 259-274.
 10. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48(1):16-42.
 11. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399.
 12. 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: 278-285.
 13. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Lington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis. A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 276-276.
 14. Anthony DC, Miller KM, Fearn S, Townsend MJ, Opendakker G, Wells GM, Clements JM, Chandler S, Gearing AJ, Perry VH. Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. *J Neuroimmunol* 1998; 87(1-2):62-72.
 15. Bauer J, Huitinga I, Zhao W, Lassmann H, Hickey WF, Dijkstra CD. The role of macrophages, perivascular cells, and microglial cells in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia* 1995; 15: 437-446.
 16. Perry VH, Gordon S. Macrophages and microglia in the nervous system. *Trends Neurosci* 1988; 11: 273-277.
 17. Piehl F, Lidman O. Neuroinflammation in the rat-CNS cells and their role in the regulation of immune reactions. *Immunol Rev* 2001; 184: 212-225.
 18. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, Vescovi A, Bagnetta G, Kollias G, Meldolesi J, Volterra A. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat. Neurosci* 2001; 4(7): 702-710.
 19. Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T. Ability of rat microglia to uptake extracellular glutamate. *Neurosci Lett* 2001; 307(3): 171-174.
 20. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature* 2000; 403 (6767): 316-321.
 21. Billiau A, Heremans H, Vandekerckhove F, Dijkmans R, Sobis H, Meulepas E, Carton H. Enhancement of experimental allergic encephalomyelitis in mice by antibodies against IFN γ . *J Immunol* 1988; 140 (5): 1506-1510.
 22. Furlan R, Brambilla E, Ruffini F, Poliani PL, Bergami A, Marconi PC, Franciotta DM, Penna G, Comi G, Adorini L, Martino G. Intrathecal delivery of IFN- γ protects C57BL/6 mice from chronic-progressive experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing apoptosis of central nervous system-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 2001; 167(3): 1821-1829.
 23. Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T cell responses by central nervous system antigen presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today* 2000; 3: 141-147.
 24. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfield R. 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(5): 865-870.
 25. G Moalem, R Leibowitz-Amit, E Yoles, F Mor, IR Cohen and M Schwartz, Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy, *Nat Med* 5 (1999), pp. 49-55.
 26. Kotter MR, Setzu A, Sim FJ, Van Rooijen N, Franklin RJ. Macrophage depletion impairs oligodendrocyte remyelination following lysolecithin-induced demyelination. *Glia* 2001; 35: 204-212.
 27. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination, *Nat Neurosci* 2001;4 : 1116-1122.
 28. Bieber AJ, Warrington A, Asakura K, Ciric B, Kaveri SV, Pease LR, Rodriguez M. Human antibodies accelerate the rate of remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice, *Glia* 2002; 37(3):241-249.
 29. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125:2202-2212.
 30. Chang A, Tourtellotte W, Rudick R, Trapp B. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:165-73.
 31. Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 375-89.
 32. Morris-Downes MM, Smith PA, Rundle JL, Piddlesden SJ, Baker D, Pham-Dinh D, Heijmans N, Amor S. Pathological and regulatory effects of anti-myelin antibodies in experimental allergic encephalomyelitis in mice. *J Neuroimmunol*. 2002;125(1-2):114-24.
 33. Kottis V, Thibault P, Mikol D, Xiao ZC, Zhang R, Dergham P, Braun PE. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp) is an inhibitor of neurite outgrowth. *J Neurochem*. 2002 Sep;82(6):1566-9.
 34. John GR, Shankar SL, Shafit-Zagardo B, Massimi A, Lee SC, Raine CS, Brosnan CF. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. *Nat Med*. 2002 Oct;8(10):1115-21. Epub 2002 Sep 23.
 35. Raine CS. Novel molecular mechanisms in MS. *Proceedings* 2004;4(4B): S316-321.
 36. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 391-395.
 37. Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Zimprich F, Olsson T, Lington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Distribution of a calcium channel

-
- subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124:1114-1124.
38. 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 Jan 29;338(5):278-85.
 39. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123:1174-1183.
 40. Bauer J, Rauschka H, Lassmann H. Inflammation in the nervous system: the human perspective. *Glia* 2001; 36: 235-243
 41. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212.
 42. Griffiths I, Klugmann M, Anderson T, Yool D, Thompson C, Schwab HM, Schneider A, Zimmermann F, McCulloch M, Nadon N, Nave KA. Axonal swellings and degeneration in mice lacking the major proteolipidprotein of myelin. *Science* 1998; 280: 1610-1613.
 43. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *TRENDS Neurosci* 2002; 25(6): 313-319.
 44. Medana I, Martinic MA, Wekerle H, Neumann H. Transection of major histocompatibility complex class I induced neurites by cytotoxic T lymphocytes. *Am J Pathol* 2001; 159:809-815.
 45. Rivera-Quinones C, McGavern D, Schmelzer JD, Hunter SF, Low PA, Rodriguez M. Absence of neurological deficits following extensive demyelination in a class I-deficient murine model of multiple sclerosis. *Nat Med* 1998; 4: 187-193.
 46. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 2001; 49: 470-476.
 47. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol* 2001; 50: 169-180.
 48. 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.
 49. Raine C, Cannella B, Hauser S, Genain C. Demyelination in primate autoimmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesions: a case for antigen-specific antibody mediation. *Ann Neurol* 1999; 46: 144-160.
 50. Comi G. From inflammation to degeneration: the lessons of clinical trials. *Neurol Sci* 2003; 24: S295-S297.
-