

Miyelinizasyon, Demiyelinizasyon ve Remiyelinizasyon Mekanizmaları / *Mechanisms of myelination, demyelination and remyelination*

Ayşe Altıntaş, Gülçin Benbir

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Santral sinir sistemi miyelini oligodendrosit plazma membranlarının özelleşmiş uzantıları tarafından oluşturulan bir yapıdır. Miyelin oluşum ve yıkım mekanizmalarının tanımlanması, miyelini kaybı ile giden hastalıkların patofizyolojilerinin anlaşılması ve tedavilerinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu yazıda, nöral kök hücrelerinden oligodendrositlerin gelişimi ve farklılaşması, aksonların miyelinizasyonu, miyelinin yapısı, miyelinizasyonun düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde rol alan faktörler gözden geçirilmektedir.

ABSTRACT

Mechanisms of myelination, demyelination and remyelination
Myelination in the central nervous system which is formed by specialized processes of the plasma membranes of oligodendrocytes, should be understood well, in order to comprehend the pathophysiology of diseases characterised by demyelination. In this article, we reviewed the embryonic development and differentiation of the oligodendrocytes, axonal myelination, structure of the myelin and the factors playing role in the regulation and maintenance of the myelination.

Anahtar Kelimeler: miyelini, multipl skleroz, oligodendrosit, demiyelinizasyon, remiyelinizasyon

Keywords: lumbar puncture, leptomeningeal carcinomatosis, CSF cytological examination

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Ayşe Altıntaş
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, 34303, İstanbul
Tel: 0212 414 35 94 aaltintas.md@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 02.01.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2005

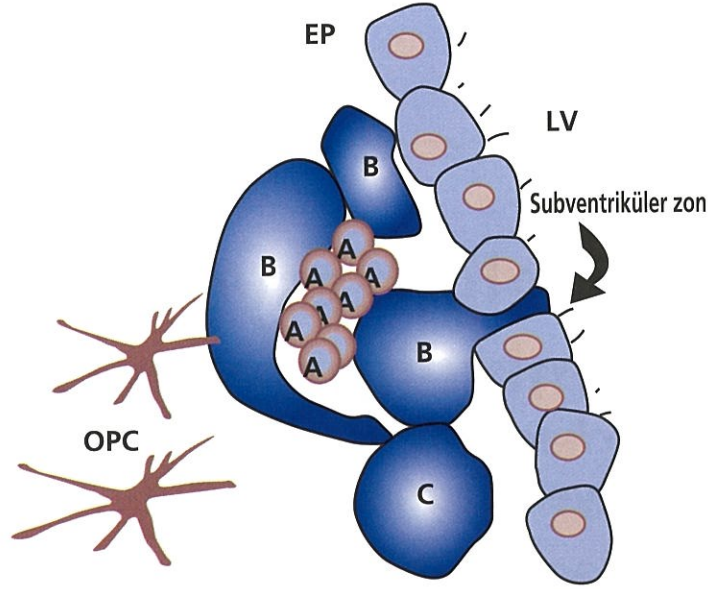
MİYELİNİZASYON, DEMİYELİNİZASYON VE REMİYELİNİZASYON MEKANİZMALARI

Santral sinir sistemindeki (SSS) miyelin; oligodendrositlerin (OG) plazma membranlarının özelleşmiş uzantıları tarafından oluşturulan bir yapıdır. Yüksek lipid/protein oranı ile karakterize olan bu yapı, intraselüler membranlar ve plazma membranlarına göre daha az sayıda protein ile zenginleştirilmiş bir yapıdır.⁽¹⁾ Miyelin hakkında bilinenler 1960'larda SSS miyelin membranının izolasyonu ile ilgili ilk yayınlardan sonra belirgin şekilde artmıştır. Günümüzde magnetik rezonans görüntüleme incelemeleri (MRI) gelişimsel ya da hastalıklara bağlı oluşan miyelin değişikliklerinin anlaşılmasında oldukça yardımcı olmaktadır.

Aksonların miyelinizasyonu; OG'lerin (santral sinir sisteminde) ve schwann hücrelerinin (periferik sinir sisteminde, PSS) plazma membranlarının uzantılar oluşturması ve biyokimyasal modifikasyonu sonucu gelişmektedir. Schwann hücrelerinin aksine OG'ler multipl prosesler oluşturarak çok sayıda sinirin aksonu ile etkileşime geçebilmekte ve onların miyelinizasyonunu sağlayabilmektedir. Erişkinde miyelin elektriksel akımın izolatörü, yüksek rezistanslı düşük kapasitans gösteren bir membran özelliğinde olup, akson boyunca sinyal iletiminin daha hızlı gerçekleşmesini sağlamaktadır. Sinir sisteminde normal koşullarda miyelinin oynadığı temel rol, miyelin kaybı ile giden hastalıklar incelenerek ortaya konmuştur. Guillain-Barre sendromu ve Charcot-Marie-Tooth hastalığında PSS miyelinini etkilenirken, multipl sklerozda (MS) SSS miyelinini tutulmaktadır.⁽²⁾

OLİGODENDROSİTLERİN YAPISI VE GELİŞİMİ

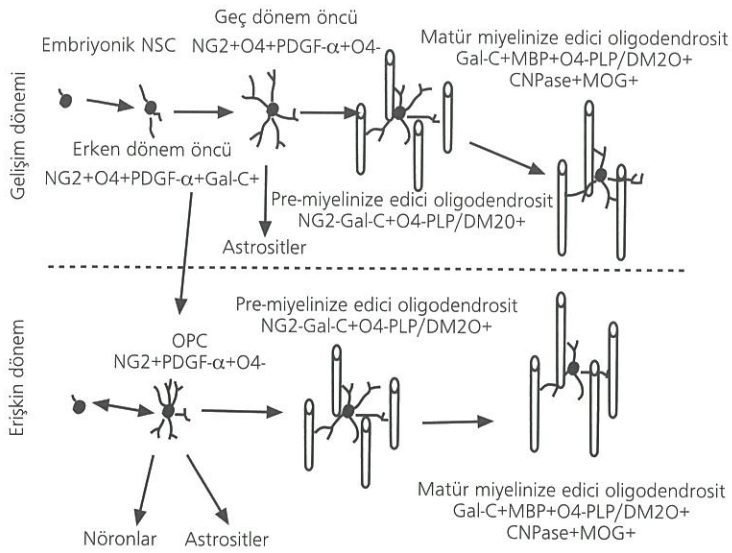
Embriyonik sinir sisteminde tüm makroglia (OG ve astrositler) ve nöronlar, ventriküler tabakada yerleşen öncül (precursor) hücrelerden gelişmektedirler. Ventriküler tabaka, lateral ventriküllerin rostral ucundan spinal kanalın kaudal ucuna kadar uzanan hücrelerden oluşmaktadır. Subventriküler zon (tabaka) ventriküler tabakaya hemen bitişik olarak yerleşen, özellikle erişkindeki glial öncül hücrelerin kaynağı olan bölgedir⁽³⁾ (Resim 1). Gelişim esnasında nöronal ve glial hücreler, subventriküler zondaki progenitör hücre haline dönüşmüş nöral kök hücrelerinden köken alırlar.^(4,5) Nöral kök hücreleri (neural stem cell, NSC) multipotent ve kendini yenileyen (self-renewing) hücrelerdir. Multipotent olma özelliği; tek bir hücre klonundan, SSS'nin üç temel hücrelerini oluşturabilme fonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Nöral kök hücreleri nöron, OG ya da astrosite dönüşebilmektedir. Kendini yenileme özelliği ise; aynı



Resim 1. Subventriküler zon: Lateral ventrikülleri çevreleyen ependim hücrelerine komşu birkaç tabakadan oluşan bölge (6). [A: nöral öncül (prekürsör) hücreler, B: astrosite dönüşecek nöral kök hücreleri, C: multipotent öncül hücreler]

özellikleri taşıyan yeni kök hücreleri oluşturabilme yeteneğini tanımlamaktadır. Dahası, NSC'ler epidermal büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü-2 gibi sitokinlere karşı spesifik proliferatif bir cevap oluşturabilmekte, hasarlanma durumunda endojen hücreler ile yer değiştirebilmektedirler.^(3,4)

Matür SSS'nde OG'ler terminal olarak diferansiye olmuş hücrelerdir. Bu nedenle, yeni OG'ler, NSC'leri ve OG öncül hücrelerinden kaynaklanmalıdır. Erişkin beyinde önbeyin bölgesi ve medulla spinalis'te yeni OG gelişiminin olduğu bilinmektedir.^(4,6) Embriyonik dönemde 15. günde subventriküler zon ve spinal kord ventral ventriküler zonda OG öncül hücreleri gelişmeye başlamaktadırlar. Gelişimin ilk döneminde OG öncül hücreleri *NG2*⁺ trombosit kökenli büyüme faktörü (*PDGF*) reseptörü-⁺ *O4*⁺ fenotipi taşımaktadırlar. Bu hücreler bir sonraki basamak olarak *O4*⁺ hale gelirler, *NG2*⁺ ekspresyonunu kaybederler, ardından bir miyelin proteini olan *proteolipid protein (PLP)* ekspresyonu ile "premiyelinize edici OG" özelliği kazanırlar. Daha sonra, bu hücreler diğer miyelin proteinlerini de eksprese eder hale gelerek matür OG haline dönüşürler (Resim 1 ve 2). *O4*⁺ olan hücreler, kök hücrelerinin OG'e dönüşeceğinin ilk işareti olarak tanımlanmaktadır. Bu dönem öncesinde kök hücreleri; nöron, astrosit ya da OG'lere dönüşebilme yeteneğini halen taşımaktadırlar.⁽⁴⁾



Resim 2. Nöral kök hücrelerden oligodendrosit, nöron ve astrosit gelişim evreleri.

MİYELİN YAPISI

Miyelin temel olarak; SSS ak maddesi ve geniş motor aksonlar içeren periferik sinirlerde bulunan, lipid ve proteinden oluşan bir membrandır. Yapısının %70'i lipid, %30'u proteinden oluşmaktadır. Miyelin kılıfını oluşturan lipidlerin bileşiminde kolesterol %25, galaktolipid %29 ve fosfolipidler %46 oranında bulunmaktadır. Galaktoserebrozid miyelindeki major galaktolipiddir.⁽²⁾

Miyelin kılıfı içiçe geçmiş konsantrik tabakalar şeklindedir. Aksonun miyelinize segmentleri, "Ranvier nodlarının" bulunduğu, düzenli bir şekilde yerleşmiş miyelin içermeyen alanlar ile birbirinden ayrılmaktadır. Ranvier nodlarında bulunan sodyum kanalları, aksiyon potansiyelinin iletiminde rol alırlar.^(1, 2)

Miyelin Proteinleri

Bazı miyelin proteinleri hem SSS, hem de PSS'de yer almakta iken, bazıları seçicilik göstermektedir. Santral sinir sistemi kompakt miyelin; PLP, oligodendrosit-spesifik protein (OSP), miyelin-oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin-asosiyé oligodendrositik temel protein (MOBP) ve miyelin temel protein (MBP) içermektedir. Periferik sinir sisteminde ise; P0, periferik miyelin protein 22 (PMP-22) ve MBP bulunmaktadır. Periferik sinir sisteminde non-kompakt miyelin yapısında PLP, PMP-22, OSP ve connexin-32 (Cx-32) yer almaktadır.⁽¹⁾ (Tablo 1) .

Miyelinizasyonun Düzenlenmesi

Morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler tekniklerin in vivo ve in vitro kullanılması ile oligodendrogliaların gelişim basamakları ve miyelinizasyonun oluşumu tanımlanmıştır. Bu gelişim basamaklarının transkripsiyonel olarak organizasyonu tam olarak anlaşılammıştır, ancak bilinen bazı transkripsiyon faktörleri mevcuttur. Yakın zamanlarda, bHLH ailesinden oligodendroglial-spesifik transkripsiyon faktörleri Olig-1 ve Olig-2 tanımlanmıştır. Bunların çok erken gelişim dönemlerinde etkili oldukları ve matür OG'lerde de eksprese edildikleri düşünülmektedir. Sox10, hem SSS içinde, hem de dışında çeşitli hücreler tarafından eksprese edilen diğer bir transkripsiyon faktörüdür. MyT-1 (myelin-transcription factor-1), Sp-1, nükleer faktör-1, siklik AMP'den sorumlu bağlayıcı protein, ve c-jun tanımlanan diğer faktörler arasında sayılabilir.⁽¹⁾

Son veriler göstermiştir ki; miyelinin yapımından sorumlu hücreler olan OG'ler; astrositler, nöronlar ve onların aksonları ile sıkı bir ilişki içindedirler (Resim 3). Örneğin, nöronlar OG'lerin proliferasyonu, sürvisi ve fonksiyonlarının devamlılığı üzerinde etkilidirler. Oligodendrositler de nöronları etkileyebilirler. Tüm bu hücreler birbirleri ile yakın ilişkide olan bir ağ (network) oluşturmaktadırlar.⁽⁷⁾ Santral sinir sisteminde, aksonun bulunduğu in vitro koşullarda OG'lerde miyelin gen ekspresyonu artabilmekte, ancak gen ekspresyonunun yüksek seviyelere ulaşabilmesi ve yaygın multilameller miyelin yapısının oluşabilmesi için aksonal etkileşim gerekmektedir.⁽¹⁾ Periferik sinir sisteminde ise; schwann hücrelerinin gelişimi, farklılaşması ve miyelin üretmesi tamamen aksonun varlığına bağlıdır.⁽⁴⁾

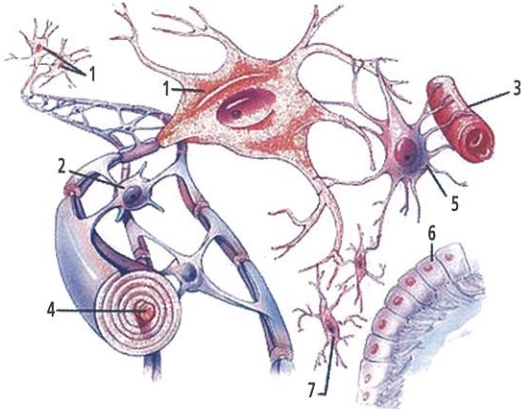
DEMİYELİNİZASYON YAPAN NEDENLER

Akut toksik, viral, mekanik ya da otoimmün-kökenli olayları takiben demiyelinizasyon ortaya çıkabilmektedir. Erken dönemde erişkin SSS'nin remiyelinizasyon kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Ağır vakalarda, özellikle hasara yol açan olay kronikleşmiş ise remiyelinizasyon kapasitesi azalmaktadır. Örneğin, kuprizon (cuprizon) zehirlenmesi akut demiyelinizasyona neden olurken, toksik ajanla temasın devam etmesi durumunda kronik demiyelinizan lezyonlar gelişmektedir.⁽⁸⁾

Multipl skleroz; genetik olarak yatkın kişilerde; çevresel faktörler, viral ya da bakteriyel ajanlar, inflamatuvar ve otoimmün cevap sırasında salgılanan sitokinler ve henüz

Tablo 1. SSS ve PSS'deki majör miyelin proteinleri.⁽¹⁾

Protein	Tanım
MBP	-Miyelin zarının sitoplazmik yüzeyi ile ilişkili protein, miyelin tabakalarının sıkı bir şekilde oluşumunda rol alır. -Deneysel alerjik ansefalomyelit (EAE) modelinin oluşturulmasında kullanılan miyelin proteinlerindedir.
PLP	-Tüm türler arasında korunmuş olması fonksiyonel açıdan önemli bir protein olduğunun göstergesidir. -Total SSS miyelin proteininin %30'unu oluşturur (majör SSS miyelin proteini); PSS'nin minör proteindir (%1'den az). -Pelizaeus-Merzbacher hastalığında mutasyonu tanımlanmıştır.
DM-20	PLP variantı.
CNPase 1,2	OG'lerde ve diğer hücrelerde hücrenin iskelet yapısı ile ilişkili.
MAG	-Minör komponent, hücre adhezyon molekülleri ve Ig gen ailesi ile ilişkili, integrinlere bağlanırlar. -Aksona en yakın tabakada bulunurlar, miyelin akson ilişkisinde rol alırlar.
P0 glikoprotein (PSS)	-Total PSS miyelininin %50-60'ını oluşturur. -PSS miyelin tabakalaşmasının oluşumunda rol oynar. -Charcot-Marie-Tooth hastalığı Tip 1B'de mutasyonu tanımlanmıştır.
proteini (PSS)	-Deneysel alerjik nörit (EAN)'i indükler (Guillain-Barre sendromunun deneysel modeli).
PMP-22 (PSS)	-Transmembran protein. -Charcot-Marie-Tooth Tip hastalığı Tip 1A'da mutasyonu tanımlanmıştır.
MOG	Kompakt miyelindeki MBP ile etkileşir.
MOBP	Kompakt miyelinin sitoplazmik yüzeyinde bulunur.
MOSP	Kompakt olmayan miyelinin hücre iskeleti ile ilişkili.
OSP	-SSS'de sıkı bağlantı proteini. -SSS myelin proteinlerinin %7'sini oluşturur. -Yapısal olarak PMP-22'ye benzer.
OMgP	Paranodal yerleşir.
MAL	Lipid protein bölgelerinin stabilizasyonunda rol oynayabilir.
N135/250	-SSS'de zengin olan nogo proteinleri (PSS'de fakir). -Aksonal uzantıların oluşumunu inhibe eder.



Resim 3. Miyelin yapımından sorumlu hücreler olan OG'ler ile astrositler, nöronlar ve aksonlar arasındaki ilişki (1: nöron, 2: oligodendrosit, 3: kapiller damar, 4: akson, 5: astrosit, 6: ependim hücreleri, 7: mikroglia hücreleri).

tanımlanamayan bazı etiyolojik ajanların kombinasyonu sonucu gelişen bir hastalıktır. Hastalık, SSS'nde marjinal demiyelinizasyondan, OG'lerin tam kaybına kadar değişen doku kaybı, ağır glial skar gelişimi, ve aksonal kesilerin oluşması ile şekillenmektedir.⁽⁹⁾

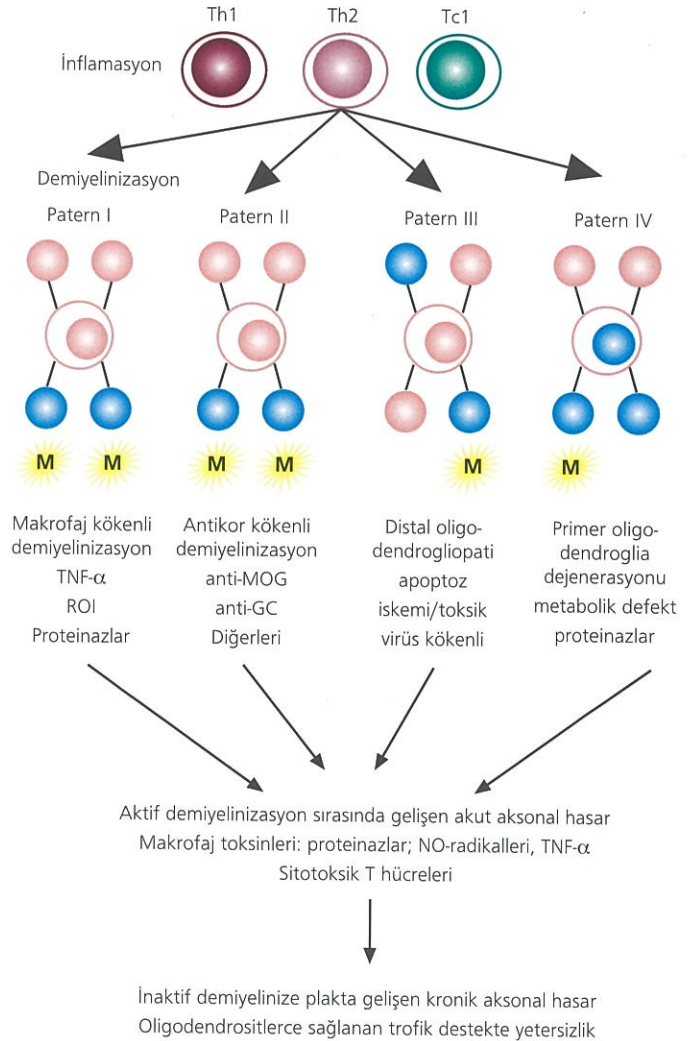
İnsanda en sık görülen demiyelinizan hastalık olan MS'de, OG'ler demiyelinizasyonun tamirinde (remiyelinizasyon) başarısız kalmaktadırlar. Sonuçta kalıcı miyelin ve OG kaybı ile şekillenen lezyonlar ve nörolojik özürlülük gelişmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde bir miktar miyelin tamiri oluşmaktadır. Bunlar, immatür OG'ler tarafından oluşturulan normalden daha ince miyelinize aksonlar olarak görülmektedir.⁽¹⁰⁾ Santral sinir sistemi remiyelinizasyonunu sağlamaya yönelik tedavi stratejilerini geliştirebilmek için, MS'de miyelin onarımındaki yetersizliğin mekanizmaları iyi bilinmelidir.

Multipl Skleroz'da Tanımlanan Demiyelinizasyon Mekanizmaları

Oligodendrositlerin destrüksiyonu, MS'de gelişen demiyelinizasyondan kısmen sorumludur. Demiyelinizan lezyonların gelişimi ve tamiri sırasında OG'lerin davranış biçimi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, inflamatuvar cevap sırasında gelişen immün mekanizmaların OG'leri hasara uğratabileceği bilinen bir gerçektir. Aktive makrofajlar veya mikroglial hücreler, TNF- α veya IFN- β gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak OG hasarı oluşturabilmektedirler. OG'lere toksik olan diğer etkenler

arasında; reaktif oksijen ya da nitrojen türevlerinin oluşumu, glutamat gibi eksitator aminoasitlerin üretimi, kompleman komponentlerinin aktivasyonu, proteolitik ve lipolitik enzimlerin salınımı, perforin/lenfotoksin gibi T hücre ürünleri yoluyla T hücre kökenli hasarlanma, fas-ligand ile fas antijeninin etkileşime girmesi, CD8 sınıf I MHC-kökenli sitotoksiste ya da persistan viral enfeksiyonlar sayılabilir.^(11, 12)

Aktif demiyelinizan MS lezyonlarının patolojik olarak incelenmesi, demiyelinizasyon gelişiminde farklı mekanizmaların varlığını ortaya koymuştur. Lezyonların büyük bir kısmında T lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar reaksiyon saptanmasına rağmen, oldukça farklı miyelin yıkım paternleri gözlenmiştir. Bu bulgulara göre, MS'de dört farklı immünopatolojik patern tanımlanmıştır (Resim 4).⁽¹³⁾



Resim 4. MS'de tanımlanan dört farklı immünopatolojik patern.⁽¹³⁾ [OG: oligodendrosit, Th1 ve Th2: yardımcı (helper) T lenfositler, Tc1: sitotoksik T lenfositler, M: makrofaj]

Patern I: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon,

Patern II: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immünoglobulin ve kompleman (C9neo antijeni) birikimi,

Patern III: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin-asosiye glikoprotein (MAG) kaybı ve OG apoptozu,

Patern IV: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde peri-plak ak maddede OG dejenerasyonu.

Patern I ve II: Aktif demiyelinizasyon; T lenfositlerin dominant olduğu inflamatuvar reaksiyon ile birliktedir. Aynı zamanda, miyelin yıkım ürünlerini taşıyan ve tüm miyelin komponentlerine reaktif olan makrofajlar da olaya eşlik etmektedir. Demiyelinize plak merkezinde küçük ven yada venüller bulunmakta ve lezyon kenarları çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılmaktadır. Remiyelinizasyon ve OG'ler vakaların çoğunda mevcuttur. İki patern arasındaki fark; patern II'de aktif miyelin yıkım alanlarında immünglobulinlerin (temel olarak Ig G) ve kompleman C9neo antijeninin saptanmasıdır.^(11,13,14)

Patern III: Patern I ve II'den temel olarak farklı özellikler taşımaktadır. İnflamatuvar infiltrat açısından benzer olmakla beraber, bu lezyonlarda OG distrofisi ön plandadır. Patern I ve II'deki tüm miyelin proteinlerinin birlikte etkilenmesinin tersine, patern III'de selektif olarak MAG kaybı vardır. MAG kaybının olduğu bölgelerde tipik OG apoptozu saptanır. Patern III'de demiyelinizan plak alanında inflamatuvar infiltrasyon gözlenen damarlar çevresinde halkasal şekilde sağlam miyelin varlığı saptanmaktadır. Aktif lezyonun sınırları düzensizdir.^(11,13,14)

Patern IV: İnflamatuvar infiltratlar açısından diğer paternlere benzemekle beraber, aktif miyelin yıkımına komşu bölgelerde (peri-plak ak maddede) küçük halkasal alanda da OG ölümü görülmektedir. OG ölümünün apoptotik mekanizmalarla geliştiğine dair bulgu saptanmaz.^(11,13,14)

Santral sinir sistemi hasarında, NSC ve progenitör hücreler çoğalmakta ve subventriküler zondan lezyon bölgesine doğru göç etmektedirler. Multipl skleroz'un deneysel modeli olan "deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE)"te demiyelinizasyona cevap olarak subventriküler zondaki hücrelerin çoğaldıkları gözlenmiştir. Gerek MOG antikoru enjekte edilmesi ile inflamatuvar demiyelinizasyonun tetiklenmesi, gerekse spesifik olmayan

fare immünglobulinlerin verilmesi ile demiyelinizasyonun eşlik etmediği inflamasyonun tetiklenmesi ile yapılan çalışmalar, OG öncül hücrelerinin remiyelinizasyon kapasitelerinin inflamasyondan ziyade demiyelinizasyon ile orantılı olduğunu ortaya koymuştur.^(4,15)

Daha önce yapılan çalışmalar, gliotoksik ajanlar ve deneysel otoimmün ensefalomyelit ile ortaya çıkan demiyelinizan hasarda OG öncül hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofiye uğradıklarını ve remiyelinizasyonun en fazla olduğu dönemde maksimum sayıya ulaştıklarını göstermiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler, demiyelinizasyonu takip eden dönemde çevresel faktörlerin OG öncül hücrelerinin gelişimini kolaylaştırır nitelikte olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak, anti-GalC antikoru ya da serum komplemanının fare spinal korduna enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel modellerde remiyelinizasyonun, yaşamını devam ettiren matür OG'ler tarafından değil, OG öncül hücreleri tarafından gerçekleştirildiğini, ancak tekrarlayan hasar durumunda OG öncül hücre havuzunun giderek tükendiğini ortaya koymuştur.⁽⁴⁾ Bunun aksini gösteren bir çalışma da bildirilmiştir.⁽¹⁶⁾

Benzer şekilde, tekrarlayan miyelin yıkımı, MS hastalarında zamanla remiyelinize olamayan kronik demiyelinizan plakların oluşumuna neden olmaktadır. Kronik MS lezyonlarında remiyelinizasyonun gerçekleşmemesinin nedenlerine yönelik bir çok hipotez öne sürülmüştür.^(4,6,17)

1. OG öncül hücre hasarı ve OG öncül hücreleri yada NSC havuzunun apoptozla tükenmesi,
2. Devam eden hümmoral immün cevaba bağlı olarak erişkin öncül OG hücrelerinin miyelinize edici OG'lere dönüşmemesi,
3. Hasarlanmış nöron ve aksonlar nedeniyle OG öncül hücrelerinin farklılaşması için gerekli sinyallerin oluşamaması, ya da negatif sinyallerin bulunması,
4. Astrogliazun inhibe edici etkisi.⁽¹⁸⁾

1- Oligodendrosit öncül hücre hasarı ve öncül hücre yada NSC havuzunun tükenmesi: Öncül hücrelerin sitokin-kökenli apoptozla karşı hassas oldukları bilinmektedir. Bu nedenle, MS ve MS'in deneysel modellerinde kök hücre ve öncül hücrelerin çoğalması ve fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri, sitokin-kökenli apoptoz ve çoğalmayı/farklılaşmayı indükleyen sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Proinflamatuvar sitokinler Fas-FasL etkileşimi yoluyla öncül hücrelerin ölümünü indükleyebilmektedirler^(22,23) Santral sinir sistemini infiltre eden immün hücreler glutamat kaynağını oluşturmakta ve

eksitotoksisiteye neden olmaktadır. Tüm multipotent öncül hücreler bir glutamat reseptörü olan AMPA reseptörünü eksprese ettikleri için, eksitotoksisite kök ve öncül hücre hasarına yol açabilmektedir. Kompleman sisteminin litik etkisi de önemli rol oynamaktadır, özellikle OG'ler ve erişkin O2A progenitörleri bu etkiye karşı duyarlıdır.⁽⁴⁾

2- Devam eden hümmoral immün cevaba bağı olarak erişkin öncül OG hücrelerinin, miyelinize edici OG'lere tam olarak dönüşmemesi: MS lezyonlarının önemli sayıda, inaktif OG öncül hücresi içerdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^(17, 24-28) Kronik MS dönemindeki demiyelinizan plakların incelenmesi sınırlı miktarda remiyelinizasyonun gerçekleştiğini ve bunun lezyona yakın bölgedeki NSC ve OG öncül hücrelerin göç etmesi sonucu oluştuğunu göstermiştir.⁽²⁹⁾ Remiyelinizasyonun yetersiz kalması, OG öncül hücrelerinin henüz tam olarak fonksiyon gören matür OG hücrelerine dönüşmeden hasarlanması ile ilişkili olabilmektedir.^(4,10,30)

3- Hasarlanmış nöron ve aksonlar nedeniyle OG öncül hücrelerinin farklılaşması için gerekli sinyallerin oluşmaması, ya da negatif sinyallerin bulunması: Bütünlüğünü koruyan normal nöron ve aksonlar, oligodendroglial farklılaşma için gerekli olan sinyalleri üretmektedirler. Nöronlar, astrositler ve OG'ler sadece sinir iletiminin devamlılığını sağlayan anatomik bir bütünlük oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda parakrin etkilere sahip bir nöral ağ özelliğindedirler. İmmünolojik ataklar bu bütünlüğü ciddi bir şekilde bozmaktadır. Multipl skleroz'un seyri sırasında nöronal anormallikler ve aksonal hasarın geliştiği, bu değişikliklerin OG homeostazisinin ve diferansiyasyonunun sürdürülememesinde etken olabileceği düşünülmektedir.^(4,31-33)

4- Astrogliazun inhibe edici etkisi: Multipl sklerozda remiyelinizasyonun olmaması, kısmen de olsa gliotik astrositlerin miyelin üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlıdır. Hem MS, hem de MS'in deneysel modellerinde astrositler hipertrofiye uğramakta, artmış oranda GFAP eksprese etmekte, ancak proliferasyon göstermemektedirler. İn vitro ve in vivo çalışmalar, astrositten zengin ortamın OG öncül hücrelerin göçüne ve aksonal uzantıların büyümesine izin vermediğini göstermiştir.^(4,18)

Hasar sırasında salınan bazı anti-inflamatuvar sitokinler ve nörotrofinlerin MS'in deneysel modellerinde nöroprotektif etkiye sahip oldukları ve in vitro deneylerde NSC ve OG öncül hücrelerinin farklılaşmalarını tetikledikleri öne sürülmüştür. Çalışmaların sonuçları; MS ve EAE'de saptandığı

gibi, SSS'nin demiyelinizan hasarı sırasında, Th2 ve nöropektik faktörlerin OG öncül hücrelerinin yaşam süreleri ve farklılaşmaları üzerinde protektif etkiye sahip olduklarını düşündürmektedir.^(4,34)

Endojen Öncül Hücreler

Bir çok yazar, SSS nörodejeneratif hastalıklarında endojen öncül hücrelerin tetiklenmesini potansiyel tedavi stratejisi olarak önermektedirler. Ancak, öncül hücrelerin biyolojik fonksiyonlarının ve remiyelinize edici OG'lere dönüşüm mekanizmalarının belirlenmesi için, NSC ve OG öncül hücre havuzlarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Nöregülin ve GGF-2 (glial growth factor-2) ile MS'in deneysel modellerinde belirgin klinik iyileşme ve remiyelinizasyon oluştuğu gösterilmiştir.^(35,36) Nöregülin gibi IGF-1 de OG proliferasyonu ve sürvisinde önemli rol oynayabilmektedir.^(37,38) Ancak, miyelinizasyon üzerinde faydalı etkileri gözlenen bu egzojen sitokinlerin devamlı infüzyonunun, subventriküler zonun hiperplazisine yol açması tümör gelişim riskini akla getirmektedir.⁽⁴⁾

Kök ve Öncül Hücre Transplantasyonu

Nöral kök hücreleri ve öncül hücreler oldukça başarılı bir şekilde izole edilmişler, genetik olarak manipüle edilerek hayvan modellerinde hasara uğrayan hücrelerin yerini alacak şekilde transplante edilmişlerdir. Birçok çalışmada, SSS'nin nörodejeneratif hastalıklarının deneysel modellerinde NSC ve öncül hücrelerin klinik etkinliği bildirilmiştir. İnsanda ise; NSC transplantasyonundan fayda sağlayabilecek özgün bir SSS hastalığı henüz tanımlanmamıştır. Parkinson yada Huntington hastalığı gibi tek bir biyolojik mekanizma ile oluşan hastalıklarda transplantasyon ile tedavinin başarısı daha yüksek olabilir. Ancak, MS gibi SSS'nin farklı bölgelerinde, multipl lezyonlarla seyreden bir hastalıkta; hangi lezyonun maksimum özürülülüğe yol açtığı ya da transplante edilen hücrelerin demiyelinizasyona yol açan ve remiyelinizasyonu engelleyen toksik faktörlerin bulunduğu bir ortamda etkili olup olamayacakları bilinmemektedir. Deneysel modeller MS hastalığını tam olarak yansıtmadıkları için bu konuda henüz çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁽⁴⁾

KAYNAKLAR

1. Benjamins JA. Molecular structure of the myelin membrane; Multiple sclerosis: immunology, pathology, and pathophysiology. (Herndon RM., eds) Demos Medical Publishing, New York, 2003; 31-50.
2. Lefebvre S, Vartanian T. Molecular basis of myelination; Disorders of myelin in the central and peripheral nervous system. (Dangond F., eds) Woburn MA, Butterworth Heinemann, 2002; 49-56.

3. Skoff R. Morphology of oligodendrocytes and myelin; Multiple sclerosis: immunology, pathology, and pathophysiology. (Herndon RM., eds) Demos Medical Publishing, New York, 2003; 7-23.
4. Imitola J, Makhlof, Khoury SJ. Role of neural stem and oligodendrocyte progenitor cells in demyelinating diseases: insights into disease mechanisms and therapeutic potential; Disorders of myelin in the central and peripheral nervous system. (Dangond F., eds) Woburn MA, Butterworth Heinemann, 2002; 57-81.
5. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 2001; 81(2): 871-927.
6. Imitola J, Snyder EY, Khoury SJ. Genetic programs and responses of neural stem/progenitor cells during demyelination: Potential insights into repair mechanisms in multiple sclerosis. *Physiol Genomics* 2003;14:171-197.
7. Edgar JM, Garbern J. The myelinated axon is dependent on the myelinating cell for support and maintenance: molecules involved. *J Neurosci Res* 2004;76:593-598.
8. Mason JL, Langaman C, Morell P, Suzuki K, Matsushima K. Episodic demyelination and subsequent remyelination within the murine central nervous system: changes in axonal calibre. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2001;27:50-58.
9. Conzales GG, Avellana-Adalid V, Alli C, Baron Van Evercooren A. Myelination of the central nervous system; From Basic Immunology to Immun-Mediated Demyelination. (Martino G, Adorini L., eds) Springer-Verlag, Milano, 1999; 101-115.
10. Wolswijk G. Chronic stage multiple sclerosis lesions contain a relatively quiescent population of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 1998;18(2):601-609.
11. Lucchinetti C, Bruck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging, and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001;14(3):259-269.
12. Brück W, Kuhlmann T, Stadelmann C. Remyelination in multiple sclerosis. *J Neuro Sci* 2003;206:181-185.
13. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7(3):116-121.
14. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
15. Di Bello IC, Dawson MR, Levine JM, Reynolds R. Generation of oligodendroglial progenitors in acute inflammatory demyelinating lesions of the rat brain stem is associated with demyelination rather than inflammation. *J Neurocytol* 1999; 28: 365-381.
16. Penderis J, Shields SA, Franklin JM. Impaired remyelination and depletion of oligodendrocyte progenitors does not occur following repeated episodes of focal demyelination in the rat central nervous system. *Brain* 2003;126:1382-1391.
17. Levine JM, Reynolds R, Fawcett JW. The oligodendrocyte precursor cells in health and disease. *Trends in Neurosci* 2001;24(1):39-47.
18. Blakemore WF, Gilson JM, Crang AJ. The presence of astrocytes in areas of demyelination influences remyelination following transplantation of oligodendrocyte progenitors. *Exp Neurol* 2003;184:955-963.
19. Begolka WS, Vanderlugt CL, Rahbe SM, Miller SD. Differential expression of inflammatory cytokines parallels progression of central nervous system pathology in two clinically distinct models of multiple sclerosis. *J Immunol* 1998;161:4437-4446.
20. Issahzadeh S, Navikas V, Shaub M, et al. Kinetics of expression of costimulatory molecules and their ligands in murine relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in vivo. *J Immunol* 1998;161:1104-1112.
21. Hammerberg H, Lidman O, Lundberg C, et al. Neuroprotection by encephalomyelitis: rescue of mechanically injured neurons and neurotrophin production by CNS-infiltrating T and natural killer cells. *J Neurosci* 2000;20:5283-5291.
22. D'Souza SD, Bonetti B, Balasingam V, et al. Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J Exp Med* 1996;184:2361-2370.
23. Sabelko-Downes KA, Russel JH, Cross AH. Role of Fas-FasL interactions in the pathogenesis and regulation of autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 1999;100:42-52.
24. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3):165-173.
25. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: a study of 113 cases. *Brain* 1999;122:2279-2295.
26. Blakemore WF, Keirstead HS. The origin of remyelinating cells in the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1999;98:69-76.
27. Chang A, Nishiyama A, Peterson J, Prineas J, Trapp BD. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *J Neurosci* 2000;20(17):6404-6412.
28. Scolding N, Franklin R, Stevens S, Heldin CH, Compston A, Newcombe J. Oligodendrocyte progenitors are present in normal adult human CNS and in the lesions of multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:2221-2228.
29. Franklin RJM, Gilson JM, Blakemore WF. Local Recruitment of remyelinating cells in the repair of demyelination in the central nervous system. *J Neurosci Res* 1997;50:337-344.
30. Zhou L, Trapp BD, Miller RH. Demyelination in the central nervous system mediated by an anti-oligodendrocyte antibody. *J Neurosci Res* 1998;54:158-168.
31. Black JA, Dib-Hajj S, Baker D, et al. Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11598-11602.
32. Kornek B, Storch MK, Weisert R et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000;157:267-276.
33. De Stafenno N, Narayanan S, Francis GS, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58:65-70.
34. Drescher KM, Murrey PD, Lin X, Carlino JA, Rodriguez M. TGF- β_2 Reduces demyelination, virus antigen expression, and macrophage recruitment in a viral model of multiple sclerosis. *J Immunol* 2000;164:3207-3213.
35. Cannella B, Hoban CJ, Gao YL, et al. The neuregulin, glial growth factor 2, diminishes autoimmune demyelination and enhances remyelination in a chronic relapsing model for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10100-10105.
36. Cannella B, Pitt D, Marchionni M, Raine CS. Neuregulin and erbB receptor expression in normal and diseased human white matter. *J Neuroimmunol* 1999;100:233-242.
37. Yao DL, Liu X, Hudson LD, Webster HD. Insulin-like growth factor I treatment reduces demyelination and upregulates gene expression of myelin-related proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:6190-6194.
38. Mason JL, Jones JJ, Taniike M, Morell P, Suzuki K, Matsushima GK. Mature oligodendrocyte apoptosis precedes IGF-1 production and oligodendrocyte progenitor accumulation and differentiation during demyelination/remyelination. *J Neurosci Res* 2000;61:251-262.