

# MULTİPL SKLEROZ'DA SİTOKİNLERİN ROLÜ

Ayşe Altıntaş\*, Orhun Kantarcı\*\*, Aksel Siva\*\*\*

*Multipl Skleroz (MS) tedavisinde interferon-beta (IFN-beta) ve alfa'nın klinik kullanımının başlaması ile birlikte, bu hastalıkta sitokinlerin rolü üzerinde yapılan çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Bu derlemede MS'un immünolojik ve klinik sürecinde önemli rol oynadığı düşünülen sitokinler ve bunların fonksiyonları değerlendirilmektedir. MS'da klinik seyrin izlenmesinde halen geçerli bir belirteç (marker) bulunmamaktadır. Yapılan yoğun laboratuvar ve klinik çalışmalar, sitokinlerin hastalık seyrinin izlenmesinde ve tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, sitokinler, interferon, interlökin, tümör-nekroz faktörü-alfa

## THE ROLE OF CYTOKINES IN MULTIPLE SCLEROSIS

*The research on the role of cytokines in MS has gained more interest especially after the widespread clinical application of INF-beta and INF-alpha treatments for this disease. In this review the cytokines that are proposed to have an outstanding role in the immunological and clinical course of MS have been discussed. A specific marker of activity to follow the clinical course of the disease has not been defined, yet. The intense laboratory and clinical work on the field, however, have suggested that the cytokines could be of help in following the course and planning the treatment of MS.*

**Key words:** Multiple sclerosis, cytokines, interferon, interleukin, tumor-necrosis factor-alpha.

Multipl skleroz (MS); santral sinir sistemi (SSS)'nin immün kökenli demiyelinizan hastalığıdır. Hastalığın etyolojisi henüz bilinmemektedir. Ancak, MS'da demiyelinizasyona yolaçan inflamatuvar sürecin oluşumunda, aktive T lenfositlerin kilit rolü olduğu düşünülmektedir (6,24). Sirküle lenfoid hücreler (primer olarak T lenfositler ve monositler); MS'da intratekal inflamasyonu regüle eder görünmektedirler. Bu hücreleri hedef alan immünosupressif tedavilerin terapötik etkileri de bu görüşü desteklemektedir. İmmün kökenli inflamatuvar cevapların oluşumu için, kompleks intersellüler ilişkiler gerekmektedir. Bu ilişkiler, reaksiyona katılan hücrelerin salgıladıkları ürünlerle oluştururlar. İnflamasyon cevabı sırasında sentezlenen bu ürünler multifonksiyonel polipeptidlerdir ve "Sitokin" olarak adlandırılırlar (6,36).

Sitokinlerin aktiviteleri ilk kez 1926'da Zinsser ve Tammiya tarafından tanımlanmış ve bunların lökositlerden salgılanan solübl ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir(23). Günümüzde bilinmektedir ki; sitokinler, vücuttaki değişik hücreler tarafından sentezlenen, birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan, hastalıkların patofizyolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur (2,3). Lenfokin, monokin, interlökin, interferon gibi değişik adlarla da anılmaktadırlar. Bu heterojen protein grubunun ortak karakteristik özellikleri şunlardır (1,2,27):

- 1- Düşük moleküler ağırlıktadırlar (80 kDA'dan küçük).
- 2- İmmünite ve inflamasyon reaksiyonlarında vücut cevabının amplitüd ve süresini regüle ederler.
- 3- Daima geçici süre ile ve lokal olarak sentezlenirler.
- 4- Son derece potenttirler, genellikle pikomolar konsantrasyonlarda fonksiyon gösterirler.
- 5- Her sitokin yada sitokin grubu kendisi için spesifik olan, yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörleri ile reaksiyona girer.

\* Uzman Dr.

\*\* Araştırma Görevlisi Dr.

\*\*\* Profesör Dr.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

6- Sitokinlerin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması, hücrenin RNA yapısını ve protein sentezini etkileyerek, hücrenin davranış paterninde değişime yol açar.

Santral sinir sistemi açısından sitokinler spesifik bir rol oynarlar ve aşağıda sayılan durumlarda özellikle önemlidirler. Bunlar (42):

A- Embriyonik gelişim,

B- Ateş, nöroendokrin aktivasyon, davranış ve affekt değişiklikleri,

C- Beyin travması,

D- Yabancı antijene karşı immün cevabın regüle edilmesi,

E- Hücrel ve humoral immünite ile inflamatuvar cevapların gelişimi olarak sıralanabilir.

Antijen bağlanmasını takiben, aktive T lenfositler ilk sitokin grubunu sentezlerler; interlekin-2 (IL-2), IL-4 ve interferon-gama (IFN-gama). Monositler, T lenfositlerden sentezlenen sitokine cevap olarak ikinci grup sitokinleri oluştururlar. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve IL-1' in de içinde yer aldığı bu monosit ürünleri immün fonksiyonu olan hücreler üzerinde regülatuar etkilere sahiptirler. İzleyen immünolojik olayları ya ampilifiye eder ya da inhibe eden sinyaller oluştururlar. Aktif monositlerin diğer ürünleri (prostaglandinler ve lökotrienler gibi) immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu etkilerler. Tüm bu kompleks ilişkiler bütününe "Sitokin Ağı" adı verilmektedir (17,36).

Fare ve insan T hücreleri üzerinde yapılan yoğun araştırmalar helper T hücrelerinin 2 farklı tipi olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Bunlar tip 1 (Th 1) ve tip 2 (Th 2) hücreleridir. Th 1 hücreleri IL-2, IFN-gama ve lenfotoksin (LT yada TNF-beta) sentezler. Th 2 tipi hücreler ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salgırlar. Her iki hücre grubu da IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve TNF-alfa salgılama özelliğine sahiptir. Bu hücreler Th 0 olarak adlandırılan öncü hücrelerden gelişirler. Th 0 hücrelerinin Th 1 mi, yoksa Th 2 tipi hücrelere mi dönüşeceği birçok faktör tarafından etkilenen bir durumdur. Örneğin; mikroçevrede bulunan sitokin yada hormonal mediatörler, antijen prezente edici hücrenin (APC) tipi, Th 0 hücrelerini etkileyen antijenin tipi ve miktarı bu etkenler arasında sayılabilir. Th 1 hücreleri temel olarak hücrel immünite ve inflamatuvar cevapta etkilidirler.

Bunun aksine, Th 2 hücreleri tarafından sentezlenen sitokinler humoral immünitede rol oynarlar, B hücreleri gelişimi ve diferansiasyonunda etkilidirler. Th 1 ve Th 2 hücreleri ayrıca birbirleri üzerinde de karşılıklı etkilerle sahiptirler. Örneğin; Th 1 hücrelerinden sentezlenen

IFN-gama, Th 2 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken; Th 2 hücrelerince sentezlenen IL-10 da IFN-gama sentezini inhibe eder (ŞEKİL-I). Otoimmün demiyelinizasyonun seyrinin, Th 1 ve Th 2 hücreleri arasındaki dengeyi etkileyen terapötik ajanlar vasıtasıyla değiştirilebileceği ileri sürülmektedir (6,14,21,28,42).

Bilindiği gibi MS; multifokal inflamatuvar lökosit infiltrasyonu ve demiyelinizasyon ile karakterize, SSS' nin kronik, demiyelinizan bir hastalıdır. İnflamatuvar dokudaki erken değişikliklerden birisi de vasküler endotel hücrelerinin (EH) aktivasyonudur. Normalde, vasküler EH' leri lökositler için düşük adezyon-geçirgenlik özelliğine sahiptir, fakat sitokinlerle stimüle edildikleri zaman, lökositlerin yapışması ve inflamatuvar dokuya migrasyonu için gerekli olan adezyon moleküllerini yüzeylerinde gösterir hale dönüşürler (ŞEKİL-II) (9,13). Bu adezyon moleküllerinden üç tanesi insan EH' sinde tanımlanmıştır:

-Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1); immünglobülin süper gen ailesinin bir üyesidir. Endotele T hücre bağlanması ve monosit-endotel hücresi etkileşiminde rol oynar.

-İntraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1, CD 54) de immünglobülin süper gen ailesinin bir üyesidir ve EH lerinden eksprese edilir. Nötrofil, lenfosit ve LFA-1 integrin reseptörü içeren hücrelerin adezyonunda etkilidir.

-Endotel lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1, E-selektin); selektin ailesinin bir üyesidir. İnflamasyonun etkilediği EH' lerinde bulunur. Nötrofil, monosit ve CD4+ bellek T hücrelerinin endotele bağlanmasını sağlar.

Tüm bu adezyon moleküllerinin hücre migrasyonu ve genelde inflamatuvar süreçte, özellikle de otoimmün demiyelinizasyonun mekanizmasında önemli oldukları düşünülmektedir (9,13). Yapılan çalışmalarda MS' un klinik relapsları sırasında serumda veya beyin-omurilik sıvısında (BOS) ICAM-1 ' in yüksek saptandığı (9, 13,39), yüksek doz kortikosteroid tedavisi sonrası oluşan remisyon tablosunda ise azaldığı bildirilmektedir (13). Relapslar sırasında eş zamanlı alınan serum ve BOS örneklerinde VCAM-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (13).

Yürütülen diğer bir çalışmada adezyon molekülleri ile proinflamatuvar ve immünomodülatuar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta ve IFN-gama) değişik dönemlerdeki MS lezyonlarında ve MS dışı nörolojik hastalıklarda (inflamatuvar ve non-inflamatuvar) araştırılmıştır. Sonuç olarak; non-inflamatuvar hastalıklar da dahil tüm nörolojik hastalıklarda, incelenen moleküller pozitif bulunmuştur. Non-inflamatuvar hastalıklarla karşılaştırıldığı zaman, MS' da sadece IL-4 ve TNF-alfa'nın istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gösterdiği bil-



dirilmiştir. Bu çalışmada MS için spesifik olabilecek bir sitokin ekspresyon paterni saptanamadığı gösterilmiştir (4,34). (TABLO-I)

Sitokinler inflamatuvar sürecin erken dönemlerinde endotel hücre aktivasyonuna yol açabilirler. Özellikle, TNF-alfa'nın endotel hücreleri üzerindeki etkisi kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırır ve bu da aktive T hücrelerinin periferik kandan SSS içine geçişini mümkün kılar (muhtemelen MS relapsları sırasında). İlk T hücre cevabı SSS içinde de lokal olarak oluşabilir. Sonrasında, TNF; IFN-gama ve IL-1 ile sinerjik bir aktivite göstererek, monosit-makrofaj toksisitesine yol açar. Hem astrositlerde, hem de endotel hücrelerinde (fakat özellikle endotel hücrelerinde, IFN-gama gibi sitokinler vasıtasıyla) Class II HLA (MHC) antijenlerinin non-spesifik indüksiyonu; sirküle hücrelere antijenin prezente edilmesini sağlar ve demiyelinizasyona yol açan lokal immün cevabı tetikler (6,21).

MS' daki karakteristik bulgu "inflamasyon" dur. Akut ve kronik-aktif MS plaklarını çevreleyen perivenüler infiltratlar sayısız makrofaj, monosit ve T hücreleri içerirler (36,40). MS' da bu hücreler tarafından sentezlenen sitokinler hakkında bilgi birikimi yetersizdir. Hastalığın gelişiminde bu sitokinlerin nasıl bir rol oynadıkları da bilinmemektedir. Ancak, anti-sitokin ya da anti-sitokin reseptör antikorlarının immün ya da otoimmün reaksiyonları dramatik olarak suprese ettiklerinin gösterilmesi, birçok araştırmacıda değişik otoimmün hastalıkların tedavisinde sitokin fonksiyonlarının inhibisyonunun kullanılabilmesi fikrini uyandırmıştır (11). Bunun yanı sıra MS' da hastalık aktivitesini gösteren objektif bir belirteç bulunmamaktadır.

Klinisyen için hastalığın aktivitesinin saptanması; sadece prognostik açıdan değil, terapötik girişimlerin etkisini değerlendirmek için de önem taşımaktadır. Bu düşüncelerden yola çıkılarak MS' lu hastalarda (relapsing-remitting ve kronik progressif MS formlarında) sitokin

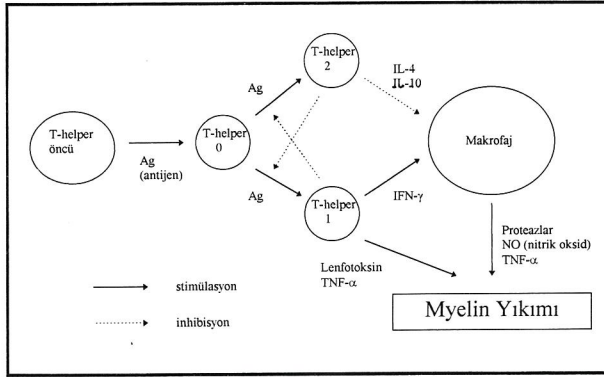
**TABLO-I: SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDE İNCELENEN ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE SİTOKİNLER (4)**

MOLEKÜL	BİLİLEN DAĞILIMI	FONKSİYONU
VCAM-1 (CD 106)	EH, makrofaj, dendritik hücre	VLA-4 için ligand
ICAM-1 (CD 54)	EH, lökositler, düz kas	ICAM-1ve ICAM-2 için ligand
LFA-1 (CD 11a)	Lökositler	Lenfosit adezyonunun antijen spesifik regülasyonu
VLA-4 (CD 49d)	Lenfositler, monositler	İnflamasyon dokuda lökosit yerleşimi (homing)
IL-1 beta	Monositler, makrofajlar, astroglia, mikroglia	Proinflamatuvar sitokin
IL-2	T hücreleri, astrositler, makrofajlar, lenfositler	Antijenden kaynaklanan T hücresi proliferasyonu
IL-4	T hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, B hücreleri	CD4 hücrelerinin Th2 hücrelerine dönüşümünü indükler
TNF-alfa	Astrositler, mikroglia, EH	Proinflamatuvar sitokin
IFN-gama	T hücreleri, NK hücreleri, astrositler	Makrofaj aktivitesini stimüle eder, MHC class I ve II'yi modüle eder
TGF-beta	T hücreleri, makrofajlar, astrositler, mikroglia	İmmünosupresif, proinflamatuvar, endotelium'a lökosit adezyonunu inhibe eder
IL-10	Monositler, T ve B hücreleri	Makrofaj ve aktive Th 1 hücrelerinden sitokin sentezini inhibe eder, nitrik oksidi inhibe eder

**EH:** endotel hücresi

**MHC:** major doku uyuşum kompleksi

**Şekil-I :** EAE'nin oluşumu sırasında sitokinlerin etkileri (Noort JM, Nagelkerken L, Boog CJP. Immune intervention strategies in EAE. Int MS Journal, 1994, vol 1, no 2, 43-50'den alınarak uyarlanmıştır)



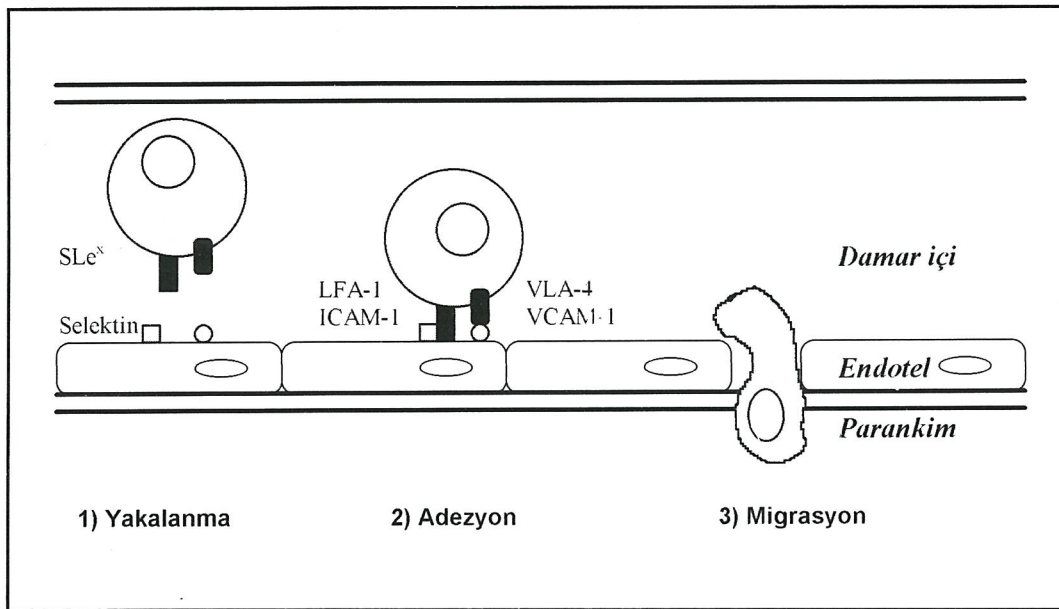
düzeyleri serum, BOS ve hücre kültürlerinde tetkik edilmiştir (4,5,7,8,9,10,12,13,14,15,16,18,19,20,22,24,26, 29,30,31,32,33,36, 37,38,40, 41,42). Negatif sonuçlar da bildirilmiş olmasına rağmen, genellikle elde edilen veriler sitokinlerin MS' da hastalık aktivitesini değerlendirmek ve terapötik yaklaşımları yönlendirmek açısından önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda varılan ortak sonuç olarak; MS atakları sırasında IFN-gama ve TNF-alfa'nın arttığı, lezyonların rezolüsyonu sırasında ise IL-4 ve TGF-beta'nın (transforming growth factor) artış gösterdiği söylenebilir (25). Ayrıca atak sırasında artış gösterdiği bildirilen diğer moleküller ; IL-1, IL-2, IL-6, GM-CSF 'dir. Monosemptomatik optik nörit'li olgularda da MS'dakine

benzer bir sitokin profili gözlenmiştir (17). Tetkik edilen sitokinler arasında yalnızca TNF-alfa'nın mRNA ekspresyonunun klinik relaps'tan 4 hafta önce artış gösterdiğini saptayan yazarlar TNF-alfa mRNA ekspresyon tetkikinin hastanın immünolojik ve klinik durumunun izlenmesinde iyi bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir (35).

MS' da TNF-alfa'nın oluşturduğu doku harabiyetini inhibe etmek için pratik stratejiler geliştirmek konusu yoğun ilgi çekmektedir. Thalidomide, pentoksifilin ve fosfodiesteraz inhibitörü rolipram gibi geleneksel ilaçlar ve monoklonal antikörler gibi rekombinant proteinler ve TNF'ün solübl reseptörleri gibi yeni ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır (14).

Üzerinde en çok çalışılan sitokinlerden TNF-alfa'nın diğer ilginç yönü ise; TNF genlerinin MHC içinde, kromozom 6'nın kısa kolunda kodlanıyor olmasıdır. Bilindiği gibi bu lokus MS' a genetik yatkınlığı belirlemede etkilidir. MS bu lokustaki HLA-DR2, Dw2 ve DQ6 HLA Class II haplotipleri ile ilişkilidir. Hem TNF-alfa, hem de TNF-beta'nın HLA bölgesinde genetik olarak kodlanıyor olması, bu sitokinlerin sentezinin HLA-MS birlikteliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotezden yola çıkılarak yürütülen bir çalışmada, DR2(+) MS' lulara TNF-alfa ve beta sentezinin, DR2(-) olanlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (14, 43).

Günümüzde henüz MS' daki inflamatuvar süreç için spesifik olan bir immün sistem molekülü tanımlanamamıştır. Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan mo-



**Şekil-II :** Adezyon moleküllerinin transendotelial migrasyon üzerindeki etkileri (\*Neurology 1995, supp.6 sayfa 23 ten alınmıştır).



leküller; adezyon molekülleri, sitokinler ve sitokin reseptörleri, TcR molekülleri, heat shock proteinleri ve miyelin-related proteinler (oligodendrositlerin sürvisi ve remiyelinizasyonla ilişkili) dir. Elimizdeki veriler ışığında varılan sonuç; MS patogenezinde Th 1 hücreleri ve makrofaj fonksiyonları ile bu iki hücre arasındaki etkileşimlerin ön planda rol oynadığı şeklindedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Abraham RT. Lymphokines and cytokines. Mayo medical school. Immunology course notes, 1992.
- 2- Balkwill FR, Burke F. The cytokines network. Immunology Today 1989, vol 10, no 9, 299-304.
- 3- Brennan FM, Feldmann M. Cytokines in autoimmunity. Curr Opin Immunol, 1992 Dec, 4(6), 754-759.
- 4- Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of MS lesions. Ann Neurol 1995 Apr, 37, 424-435.
- 5- Carrieri PB, Maiorino A, Provitera V et al. Cytokines in the pathogenesis of MS. Acta Neurol, 1992 Aug-Dec, 14 (4-6), 333-41.
- 6- Carrieri PB. The role of cytokines in the pathogenesis of MS. Int MS Journal 1994, vol 1, no 2, 53-59.
- 7- Cnofflon M, Jullard C, Juillard P et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  production as a possible predictor of relapse in patients with MS. Eur Cytokine Netw, 1992 Nov-Dec, 3(6), 523-31.
- 8- Demisch L, Engelhardt W, Fischer PA. IL-2, soluble IL-2R, neopterin, L-tryptophan and beta-2 microglobulin levels in CSF and serum patients with relapsing-remitting or chronic-progressive MS. J Neurol, 1993 Dec, 241 (2), 108-14.
- 9- Dore-Duffy P, Newman W, Balabanov R et al. Circulating, soluble adhesion proteins in CSF and serum of patients with MS: correlation with clinical activity. Ann Neurol 1995, 37, 55-62.
- 10- Freedman MS, Muth KL, Trotter JL et al. Prospective serial analysis of IL-2 and soluble IL-2R in RR MS. Neurology 1992, 42, 1596-1601.
- 11- Gillis S. Cytokine receptors. Current Opinion in Immunology 1991, 3, 315-319.
- 12- Gusev EL, Demina TL, Boiko AN et al. Prolonged dynamic clinico-immunological observation of 85 patients with definite MS, first steps towards monitoring process activity. J Neurol 1994 Jul, 241(8), 500-510.
- 13- Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J et al. Circulating adhesion molecules and inflammatory mediators in demyelination: A review. Neurology 1995, 45 (suppl 6), 22-32.
- 14- Hauser SL. Tumor necrosis factor: Immunogenetics and disease. Ann Neurol, 1995 Nov, 38(5), 702-703.
- 15- Huberman M, Shalit F, Roth-deri I et al. Decreased IL-3 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with MS. J Neurol Sci, 1993 Aug, 118(1), 79-82.
- 16- Imamura K, Suzumura A, Hayashi F et al. Cytokine production by peripheral blood monocytes/macrophages in MS patients. Acta Neurol Scand, 1993 Apr, 87(4), 281-285.
- 17- Krammer PN, Kirchner H, Schimpl A. Lymphokines. Immunology Today, 1989, vol 10, no 8 suppl, 521-522.
- 18- Kroemer G, Wick G. The role of IL-2 in autoimmunity. Immunology Today, 1989, vol 10, no 7, 246-251.
- 19- Link J, Soderstrom M, Kostulas V et al. Optic neuritis is associated with MBP and PLP reactive cells producing IFN-gamma, IL-4 and TGF-beta. J Neuroimmunol, 1994 Jan, 49(1-2), 9-18.
- 20- Lu CZ, Jensen MA, Arnason BG. IFN-gamma and IL-4 secreting cells in MS. J Neuroimmunol, 1993 Jul, 46(1-2), 123-128.
- 21- Lucas K, Hohlfeld R. Differential aspects of cytokines in the immunopathology of MS. Neurology 1995, 45, suppl 6, 4-5.
- 22- Maimone D, Reder AT, Gregory S. T-cell lymphokine-induced secretion of monocytes from patients with MS. Cell Immunol 1993 Jan, 146(1), 96-106.
- 23- Mantovani A, Dejana E. Cytokines as communication signals between leucocytes and endothelial cells. Immunology Today 1989, vol 10, no 11, 370-374.
- 24- Martino G, Clementi E, Brambilla E et al. Gamma interferon activates a previously undescribed Ca<sup>2+</sup> influx in T lymphocytes from patients with MS. Proc Natl Acad Sci, 1994 May 24, 91(11), 4825-4829.
- 25- McFarland HF. The MS lesion. Ann Neurol 1995 Apr, 37(4), 419-420.
- 26- Mokhtarian F, Shi Y, Shiracian D et al. Defective production of anti-inflammatory cytokine, TGF-beta by T cell lines of patients with MS. J Immunol, 1994 Jun 15, 152(12), 6003-10.
- 27- Mosmann TR. Cytokines: Is there biologic meaning? Current Opin Immunology, 1991, 3, 311-314.
- 28- Noort JM, Nagelkerken L, Boog CJP. Immune intervention strategies in EAE. Int MS Journal, 1994, vol 1, no 2, 43-50.
- 29- Noronha A, Toscas A, Jensen MA. IFN-beta decreases T cell activation and IFN-gamma production in MS. J Neuroimmunol, 1993 Jul, 46(1-2), 145-153.
- 30- Olsson T. MS: cerebrospinal fluid. Ann Neurol 1994, 36 suppl, 100-102.
- 31- Olsson T. Cytokine-producing cells in EAE and MS. Neurology 1995, 45, suppl 6, 11-15.
- 32- Peter JB, Boctor FN, Tourtellotte WW. Serum and CSF levels of IL-2, sIL-2R, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in chronic progressive MS. Expected lack of clinical utility. Neurology 1991, 41, 121-123.
- 33- Porrini AM, Reder AT. IFN-gamma, IFN-beta and PGE 1 affect monokine secretion, relevance to monocyte activation in MS. Cell Immunol, 1994 Sep, 157(2), 428-438.
- 34- Raine CS. The Dale E. McFarlin memorial lecture: The immunology of the MS lesions. Ann Neurol 1994, 36, 61-72.
- 35- Rieckmann P, Albrecht M, Kitzke B et al. TNF- $\alpha$  messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting MS is associated with disease activity. Ann Neurol 1995, 37, 82-88.
- 36- Rudick RA, Ransohoff RM. Cytokine secretion by MS monocytes. Arch Neurol 1992, 49, 265-270.
- 37- Sharief MK, Thompson EJ. Correlation of IL-2 and sIL-2R with clinical activity of MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993, 56, 169-174.
- 38- Sharief MK, Hentges R, Thompson EJ. The relationship of IL-2 receptors to intrathecal immunoglobulin synthesis in patients with MS. J of Neuroimmunology 1991, 32, 43-51.
- 39- Sharieff MK, Noori MA, Ciardi M et al. Increased levels of circulating ICAM-1 in serum and CSF of patients with active MS. Correlation with TNF- $\alpha$  and BBB damage. J Neuroimmunol 1993 March, 43(1-2), 15-21
- 40- Söderström LJ, Olsson T, Höjberg B et al. Increased TGF-beta, IL-4 and IFN-gamma in MS. Ann Neurol 1994, 36, 379-386.
- 41- Woodröfe MN, Cuzner ML. Cytokine mRNA expression in inflammatory MS lesions, detection by non-radioactive in situ hybridization. Cytokine, 1993 Nov, 5(6), 583-588.
- 42- Woodroffe MN. Cytokine production in the CNS. Neurology 1995, 45 (suppl 6), 6-10.
- 43- Zipp F, Weber F, Huber S et al. Genetic control of MS: Increased production of lymphotoxin and TNF- $\alpha$  by HLA-DR2+T cells. Ann Neurol 1995, 38, 723-730.