

# Multipl Skleroz İmmünpatogenezi

## The Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis

Nihal Işık

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Neurology, Goztepe Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):1-6

### ÖZET

Multipl skleroz, inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize kronik bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Son yıllarda elde edilen çok sayıda bulgu, hastalığın patogenezinde immün sistemin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Son birkaç yılda, hastalık sürecindeki immün değişikliklerin ne anlama geldiğini açıklayabilecek belirgin gelişmeler olmasına karşın henüz etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu yazıda, hastalığın immün mekanizmasındaki son gelişmeler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, immün sistem.

### ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic disease of central nervous system that is characterized by inflammation, demyelination and axonal injury. In recent years, many findings suggest a central role of the immune system in the pathogenesis of the disease. Although the etiology of multiple sclerosis is not still fully known, over the past few years, marked progress has been made to understand the immune responses in the disease process. In this article, the

recent progress in the immunopathogenesis of the disease is reviewed.

**Key Words:** Multiple sclerosis, immune system.

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin kronik, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalığıdır. On dokuzuncu yüzyıldan beri temel patolojik özelliklerinin gayet iyi bilinmesine ve nörolojik bilimler, hücre biyolojisi, immüno- loji ve genetik alanındaki çalışmaların günümüzde ulaştığı düzeye rağmen, hastalığın nedeni ile ilgili önemli bilgiler hala gizemini korumaktadır (1,2).

MS'in hayvan modeli olan "experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)"den elde edilen bilgilerin de etkisiyle, yerleşmiş görüş olarak hastalığa; miyeline spesifik CD4<sup>+</sup> T helper tip 1 (Th1) hücrelerinin neden olduğu ve seçici olarak oligodendrosit (OGD) ve miyelinin hasarlandığı düşünülmektedir. Ancak bugün artan sayıda bulgu, MS'de otoimmün olaya, değişik T hücre alt gruplarının katıldığını ve korteksin de yoğun olarak etkilendiğini göstermektedir (1-3).

MS patofizyolojisinin iyi anlaşılabilmesi için, hastalığın nörobiyolojik özellikleriyle birlikte, SSS-immün sistem etkileşiminin iyi değerlendirilmesi gerekir.

### SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN TEMEL İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

SSS'nin immün ayrıcalıklı ve korunaklı bir organ olduğu varsayımı son yıllarda değişmiştir (4,5). SSS'de gelişen herhangi bir doku hasarı, bu organın yerleşik immün hücrelerinde aktivasyona neden olur. Örneğin; mikroglialar, kostimülatör moleküller, sitokinler ve kemokinler salarak monositlerin (lenfositler ve dendritik hücreler) hasarlı dokuda toplanmasını ve inflamatuvar mikroçevrenin gelişimini sağlar. İmmün hücreler SSS'ye girerken, doku hasarına neden olan yabancı antijen de bir şekilde perifere ulaşarak (daha çok SSS infeksiyonlarında görülür) servikal ve paraspinal lenf nodlarına taşınır. Burada dendritik hücreler tarafından fagosite edilip işlem görür ve "peptid antijenleri" olarak bu hücrelerin "major histocompatibility complex (MHC)" I ve II moleküllerine bağlanarak, gelen T hücrelerine sunulur ve bağlanır (6). Eğer bu bağlanma yeterince güçlü ve ortamda yardımcı moleküller de varsa, o spesifik T hücresi klonal olarak çoğalır. Çoğalan hücreler, kemokinler tarafından yönlendirilerek, kan-beyin bariyerini geçer ve lezyonu (hasarlı dokuyu) infiltre eder. Parankim içinde yeniden spesifik antijenleriyle karşılaşınca, lokal olarak efektör fonksiyonlarını yerine getirir (7).

### İMMÜNİPATOGENEZ

#### Hastalığın Başlaması: Otoimmün Hipotez

Evrim, organizmayı koruyucu iki immün sistem geliştirmiştir. Bu sistemlerin amacı, potansiyel olarak zararlı yapıları saptayarak nötralize etmektir. T ve B lenfositlerinden oluşan, akkiz (adaptive) immün sistem, spesifik antijenleri tanıyarak yanıt verir ve bu yanıtı hatırlar. Bu sistem, yabancı antijenle (non-self), kendine ait olan yapıları (self) ayırma özelliğine sahiptir. Normal T ve B hücre repertuarı içinde, self antijenleri tanıyarak reaksiyon gösterme potansiyeline sahip hücreler mevcuttur. Bu otoreaktif hücrelerin var olma nedeni bilinmemektedir. Normal koşullarda sıkı kontrol (self antijenlere tolerans) altında tutulur. Bu kontrol mekanizmalarının disregülasyonunun otoimmüniteye neden olduğu düşünülmektedir. Niçin bazı bireylerde otoimmün hastalık ortaya çıkar ve bazı organlara spesifik olma özelliği vardır, tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik olarak yatkın bireylerde, değişik viral infeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin immün disregülasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Doğal (innate) immün sistem ise çevresel değişikliklere çok hızlı yanıt veren elemanlardan oluşur. Akkiz immün sistem üzerine farklı etkileri vardır (8,9).

### İmmün Hücre Repertuarı

Özellikle hayvan modellerinden elde edilen bilgilerin etkisiyle, yerleşmiş görüş olarak, MS atağını tetikleyen primer olayın beynin dışında olduğu ve SSS antijenlerine reaksiyon gösterebilecek T hücrelerinin, periferde aktive olduğu düşünülmektedir. Daha sonra bu hücrelerin, kan-beyin bariyerini geçerek, hedef organı invaze ettiği ve burada tekrar aktive olarak hastalık sürecine katıldıkları düşünülmektedir (1). Ancak son yıllarda bu görüşe şüphe ile yaklaşan yazarlar da mevcuttur (10).

**T hücreleri:** Otoreaktif CD4<sup>+</sup> T hücresinin aktive olabilmesi için, reseptörü (TCR) aracılığıyla, ilgili antijene bağlanması gerekir. Bu bağlanmanın olabilmesi için ise antijenin, etkin olarak antijen sunan hücrelerin (antigen presenting cell-APC) üzerinde bulunan MHC molekülüne uygun şekilde yerleşmesi lazımdır. Bu hücrelerin başında, dendritik hücreler, monosit/makrofajlar, B hücreleri ve mikroglialar gelmektedir. APC-MHC II-antijen kompleksinin uygun şekilde TCR'ye bağlanmasıyla, T hücresine bir sinyal ulaşır (SİNYAL I). Bu sinyal T hücresinin tam aktivasyonu (antijene yanıt vermek) için yeterli değildir. Bunun için APC'lerin membranları üzerinde yardımcı (kostimülatör) bazı moleküllerin ekspres edilmesi gerekir (SİNYAL II). Her iki sinyali de alan hücre, çoğalarak (proliferasyon), sitokinler ve diğer efektör molekülleri salgılar. Bu yanıt ya direkt olarak hedef organı etkiler ya da diğer immün hücreleri modüle eder. T hücresinin aktive veya süprese olup olmayacağı, TCR'den iletilen sinyallere ve içinde bulunduğu mikroçevrenin kostimülatör molekül profiline bağlıdır (11).

Normal immün sistem, çevresel özelliklere bağlı olarak, çok farklı nitelikte yanıt oluşturma potansiyeline sahiptir. Örneğin; aynı naiv-nötr T hücresi, TCR'den gelen sinyaller ve kostimülatör molekül özelliklerinin yanı sıra, farklı sitokin gruplarının etkisiyle, değişik fonksiyonları olan T hücrelerine farklılaşabilir. Eğer APC'den interlökin (IL)-12 ve IL-23 salınıyorsa; nötr T hücresi, proinflamatuvar bir sitokin olan interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) sekrete eden Th1'e dönüşür. Normalde bu hücreler antiviral yanıtın bir parçasıdır. Eğer ortamda yalnızca IL-4 varsa, nötr T hücresi, IL-4, IL-5, IL-13 salgılayan Th2 hücrelerine dönüşür. Bu hücreler, parasitik infeksiyonlarda önemli rol oynar (12-14). Son dönemlerde tanımlanan Th17 hücreleri, diğer efektör hücrelerden biraz daha farklıdır. Bu hücrelerin gelişiminde IL-23 kritik rol oynamaktadır. Th17 hücreleri, proinflamatuvar özelliklere sahip ve diğer inflamatuvar sitokinleri indükleyen, dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlayan ve EAE'de önemli rolü olan IL-17'yi sekrete eder (15).

MS'de, SSS'yi hedefleyen, Th1 ve Th17 yanıtlarının, proinflamatuvar özellikleriyle hasara neden olduğu, Th2 yanıtının ise antiinflamatuvar özellikte ve protektif olduğu düşünülmektedir (16-18).

Son yıllarda CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin de en az CD4<sup>+</sup> T hücreleri kadar önemli olduğuna dair veriler gelmektedir. Bu hücrelerin, in vivo inflamasyon modellerinde, nöron ve OGD'nin üzerindeki MHC I molekülünde sunulan antijeni tanıyarak nöronları direkt olarak öldürdüğü saptanmıştır. MS'de bu hücrelerin hedef antijenleri bilinmemektedir. Ancak beyin, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kanda klonal olarak çoğalmaları, antijenle tetiklenen bir immün yanıt gösterdiklerini düşündürmektedir (19). SSS'ye yönelik immün yanıtın tam anlamıyla iyi ya da kötü olduğunu söylemek mümkün değildir. Hasara karşı ve rejenerasyon için gerekli adaptif immün yanıtın çok önemli olduğu bilinmektedir (20).

MS'de, otoreaktif T hücrelerini kontrol eden immün regülasyon mekanizmalarının bozulmuş olabileceği düşünülmektedir. İmmün regülatör özelliklere sahip CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin değişik alt grupları vardır. Bazı regülatuar T (Treg-Tr) hücreleri, FoxP3 transkripsiyon faktörü; diğerleri ise, IL-10 ve "transforming growth factor-beta (TGF-β)" sekrete eder. "Relapsing-remitting" multipl skleroz hastalarının kanlarından elde edilen bu grup hücrelerin, süpresyon yapıcı kapasitelerinin azaldığı, daha az FoxP3 ve IL-10 oluşturdukları gösterilmiştir (21,22).

**B hücreleri:** MS'de, intratekal immünglobulin sentezinin arttığı uzun yıllardır bilinmektedir. Oligoklonal band varlığı ve artmış IgG indeksi bunun göstergesidir. MS hastalarında, BOS ve MS lezyonlarında B hücre proliferasyonu gösterilmiştir. Tıpkı T hücreleri gibi, B hücreleri de, adaptif immün sistemin bir parçası olarak; yüzeylerindeki reseptörleri aracılığıyla, belirli antijenleri tanıma yeteneğine sahiptir. Antijenle bağlandıktan sonra klonal olarak çoğalarak, antikoları (immünglobulinler) sentezler. Bu şekilde antijenik yapıya karşı humoral immün yanıt geliştirir. B hücre klonlarının sekrete ettiği otoantikoların hangi spesifik SSS antijenlerini hedeflediği tam olarak bilinmemektedir (23,24).

MS'li hastalarda, meninkslerde, germinal merkezlere benzer şekilde organize olmuş, aktif B hücre follikülleri gösterilmiştir. Bu B hücrelerinin T hücre aktivasyonunu artırarak, hastalık birikimine neden olabileceği düşünülmektedir (25). Ayrıca MS hastalarında, B hücrelerinin, IL-10 (antiinflamatuvar etkili) sekrete etme yeteneğinin bozulduğu gösterilmiştir.

### Periferik İmmün Aktivasyon

MS'li bir hastada, otoreaktif T hücrelerinin nerede ve nasıl aktive olduğu tam olarak bilinmemektedir. T hücresi sirkülasyondayken serbest kalan SSS antijenik parçalarıyla karşılaştığında aktive olabileceği gibi, beyni drene eden servikal lenf nodlarına gelen APC'ler tarafından taşınan antijenik yapılarla karşılaştığında da olabilir (4,27). Nasıl

aktive olduğu ile ilgili bir teori ise "Molecular mimicry" (moleküler benzeme)'dir. T hücresi, strüktürel olarak self antijenine çok benzeyen yabancı bir antijenik yapı ile (herpes simpleks, Epstein-Barr ve influenza virüsleri gibi) karşılaştığında, yanıt vererek aktive olabilir (28).

### T Hücre Antijeni Nedir?

EAE'den elde edilen bulguların etkisiyle, MS'de otoantijenin saptanması konusunda yapılan çalışmalarda, miyelin proteinleri odak noktası olmuştur. Potansiyel miyelin antijenik yapılarından; "miyelin oligodendrocyte protein (MOG)", "miyelin basic protein (MBP)" ve "miyelin proteolipid protein (PLP)"in hedef otoantijenler olabileceği varsayılarak yapılan çalışmalarda, kesin sonuçlara varılmamıştır. Değişik hayvan modellerinde, çeşitli miyelin protein parçalarına (epitop) reaktif CD4<sup>+</sup> T hücreleri saptanmış, ancak daha önce de bahsedildiği gibi bu durumun, sağlıklı kontrollere pek de farklı olmadığı görülmüştür (29).

Başka hücre tipleriyle ilişkili antijenik yapıların da otoimmün süreçte etkili olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda, nonmiyelin antijenlerden, küçük bir ısı-şok proteini olan αβ-kristalin çalışılmaktadır. Bu molekül, sağlıklı insan miyelininde mevcut değilken, MS hastalarının miyelinlerinde bulunur ve çok güçlü T hücre yanıtı oluşturur. Hastaların BOS'larında da αβ-kristalin antikoları saptanmıştır (2).

Ancak şu aşamada hangi spesifik antijen grubunun, antijenik yanıtı başlatan molekül olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir.

### Kan-Beyin Bariyeri İmmün Hücre İlişkisi: Kan-Beyin Bariyerinden Geçiş

Periferdeki aktivasyondan sonra immün hücreler, kan-beyin bariyerini aşıp hedef organa ulaşabilmek için, bir seri molekül sekrete eder. Amaç sıkı bir şekilde birleşmiş (tight junction) endotel hücrelerini ve bazal laminayı geçerek SSS parankimini invaze etmektir.

**Adezyon moleküllerinin rolü:** İmmün hücrelerin üzerinde, çok sayıda eksprese edilen "selektin" ve "integrin"ler, endotel hücrelerinde bulunan ligandlarıyla bağlanarak, hücrelerin endotele tutunmasını sağlar. MS lezyonlarında endotel hücrelerinin, çok miktarda "intercellular adhesion molecule (ICAM)-1" ve "vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1" gibi adezyon molekülleri salgıladığı gösterilmiştir. Yine aynı dokuda, immün hücrelerin karşılık olarak sırasıyla "lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1" ve "very late antigen (VLA)-4" eksprese ettiği saptanmıştır. Bu moleküllerin birbirine bağlanarak, hücrelerin endotele sıkı sıkıya tutunmasını sağladığı anlaşılmıştır (30).

**Kemokin ve kemokin reseptörlerinin selektif ekspresyonu:** "Chemokine" (Kemokin-CC) ve kemokin reseptörleri (CCR)'nden oluşan kompleks bir ağ, immün

hücrelerin doku içinde ve dokular arasında dolaşmasını düzenler. Bu tür bir interaksiyon, normalde SSS'nin, immün hücrelerce gözetim-denetimi (immune surveillance) sırasında da söz konusudur. MS'de ise, hasarlı doku, endotel hücreleri ve aktive immün hücreler tarafından salgılanan kemokinler, hem integrin ekspresyonunun artmasına hem de kemokin reseptörü bulunduran immün hücrelerin hasarlı dokuya doğru hareketlenmesine neden olur. Çok sayıda kemokin ve reseptörü tanımlanmasına rağmen, yapılan çalışmalar CCR7 ve CCR5'i ön plana çıkarmıştır. Bir grup kemokin, remiyelinizasyon sürecinde de önemli rol üstlenir (31-35).

#### **Matriks proteinazlarının selektif ekspresyonu:**

Matriks proteinazları, matriks metalloproteinazları (MMP) gibi litik enzimler ve bunların inhibitörlerinden oluşur. Salgılanmasıyla bazal membran parçalanır ve immün hücreler SSS parankimini infiltre eder. Ayrıca tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve ekstraselüler matriksi de parçaladığı için direkt doku hasarına neden olur. MS hastalarında BOS'da MMP9'un arttığı gösterilmiştir. Ancak bazı matriks proteinazlarının SSS'nin onarım ve rejenerasyonu sürecinde de gerekli olduğu unutulmamalıdır (36-38).

#### **SSS'de Immün Hücre Reaktivasyonu**

MS'in gelişmesi için, parankime geçen immün hücrelerin spesifik antijenleriyle yeniden karşılaşması yani reaktif olması gerekir. Bu süreçte, beyin yerleşik hücreleri olan mikrogliaların önemli olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler oldukça etkili birer APC'dir. Ayrıca periferden gelen monosit/makrofajlar ve dendritik hücrelerin de antijen sunumunu gerçekleştirebileceği düşünülmektedir. B hücreleri, hem periferde hem de SSS'de T hücrelerine antijeni tanıma yeteneğine sahiptir. SSS'de sitokin, kemokin ve matriks proteinazları gibi inflamatuvar faktörlerin sentezlenmesi, daha fazla APC stimülasyonuna ve daha farklı yapıda antijen sunumuna neden olmaktadır (bystander aktivasyon). Ayrıca, anormal kostimülatör molekül profili, SSS'nin içinde ve dışındaki otoreaktif T hücrelerinin anormal aktivasyonu sağlar. Bu anormal immün yanıt, değişik mekanizmalar yoluyla, SSS miyelinin, oligodendrositlerin ve diğer nöral elementlerin bütünlüğünü bozmaktadır (17,39).

SSS'de reaktivasyonun tam olarak nerede olduğu bilinmemekle birlikte, subaraknoid aralığın bu karşılaşma için uygun bir yer olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur (40).

#### **NÖRODEJENERASYON**

Nörodejeneratif prosesin, MS patogenezinin önemli bir elemanı olduğu düşünülmektedir. Oligodendrosit ölümlü ve prekürsörlerinin yetersiz matürasyonu, defektif remiyelinizasyona neden olur. Bunun yanı sıra aksonal hasa-

rın çok önemli olduğu, beyin atrofisine ve kalıcı disabiliteye yol açtığı ve bu durumun kortikal plaklarla korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (41,42). Ancak demiyelinizasyon akson kaybının temel belirleyicisi değildir (43).

MS'de nörodejenerasyonun mekanizmaları çok iyi bilinmemekle birlikte, mitokondriyal disfonksiyon ve ATP üretiminde azalmanın nöronlarda aşırı kalsiyum birikimine neden olduğu sanılmaktadır. Sodyum kanal homeostazisinin bozulması, kalsiyumun hücre içine girişine ve aksonal hasara neden olur (44).

Nörodejenerasyona katkıda bulunan başka bir faktör ise glutamattır. Glutamat SSS'deki ana eksitator nörotansmitter olup, farklı yapıdaki glutamat reseptörlerini aktive eder. Kalsiyum akümülyasyonu sonrası makrofajlardan salınan artmış miktarda glutamat hücrelere toksiktir (eksitotoksosite). Glutamat reseptörü eksprese eden hücreler, özellikle de nöronlar ve oligodendrositler, eksitotoksositeye duyarlıdır (45). Miyeline reaktif T hücrelerinin aktivasyonu, astrositlerden glutamat "transporter (taşıyıcı)" larının salınımını azaltarak, ekstraselüler glutamat düzeyinin daha da artmasına neden olur (46).

İnflamasyon ortamında hasarlı dokudan, "inducible nitric oxide synthase (iNOS)" ve "cyclooxygenase (COX) 2" gibi inflamatuvar enzimlerin salınması, glutamat hasarına yatkınlığı artırmaktadır (47).

Dejeneratif sürece yardımcı olan bir başka mekanizma ise oksidatif hasardır. Oligodendrositler ve miyelin yüksek oranda demir içerir. Bu molekülün hasarlı dokudan çok fazla serbest kalması, toksik hidroksi radikallerin oluşmasına neden olur (48).

İmmün mekanizmalar nörodejenerasyona katkıda bulunsa da, MS'de disabilite artışının nedeninin, difüz dejeneratif bir süreç olduğu düşünülmektedir. Ak maddede yaygın mikroglia aktivasyonu olduğu ve altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese bile, bu durumun, süregelen hasarın gelişiminde ve artmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır. MS'de aksonal hasarın varlığı ve önemi iyi bilinmesine karşın, henüz kesin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Aksonda sodyum kanallarının artışı ve sonrasında hücre içine  $Ca^{++}$  girişi ve mitokondri hasarının son ortak yol olduğu düşünülmektedir (49).

Sonuç olarak; özellikle hayvan modellerinin katkısıyla, MS immünopatogenezinde rol alan mekanizmalarla ilgili önemli yol katedilmiş olsa da henüz radikal tedavilere yönlendirecek bilgi birikimi oluşmamıştır. Özellikle hayvan modellerinden elde edilen veriler insandaki bulgulara adapte edilirken dikkat edilmelidir. Son yıllardaki gelişmelerin ivmesine bakıldığında, özellikle önümüzdeki 10 yılın bu bilgi birikimine ciddi katkıda bulunacağını düşünmek iyimserlik olmayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - The plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-55.
2. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: A complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8:913-9.
3. Holmøy T, Hestvik AL. Multiple sclerosis: Immunopathogenesis and controversies in defining the cause. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:271-8.
4. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: A new view. *Immunol Today* 1992;13:507-12.
5. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: Hiding in plain sight. *Immunol Rev* 2006;213:48-65.
6. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2:201-11.
7. Kawakami N, Nägerl UV, Odoardi F, Bonhoeffer T, Wekerle H, Flügel A. Live imaging of effector cell trafficking and autoantigen recognition within the unfolding autoimmune encephalomyelitis lesion. *JEM* 2005;201:1805-14.
8. Ermann J, Fathman CG. Autoimmune diseases: Genes, bugs and failed regulation. *Nat Immunol* 2001;2:759-61.
9. O'connor KC, Bar-Or A, DA Hafler. The Neuroimmunology of multiple sclerosis: Possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J Clin Immunol* 2001;21:81-92.
10. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55:458-68.
11. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008;28:29-45.
12. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-93.
13. Farrar JD, Murphy KM. Type I interferons and T helper development. *Immunol Today* 2000;21:284-9.
14. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB, Mehta RS, Hewitt RE, Price DA, et al. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood* 2004;103:4222-31.
15. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature Med* 2007;13:139-45.
16. Steinman L, Martin R, Bernard C, et al. Multiple sclerosis: Deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:491-505.
17. Antel J, Owens T. Multiple sclerosis and immune regulatory cells. *Brain* 2004;127:1915-6.
18. Bar-Or A. Human immune studies in multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006;98:91-109.
19. Buckle GJ, Hollsberg P, Hafler DA. Activated CD8<sup>+</sup> T cells in secondary progressive MS secrete lymphotoxin. *Neurology* 2003;60:702-5.
20. Martino G, Adorini L, Rieckmann P, Hillert J, Kallmann B, Comi G, et al. Inflammation in multiple sclerosis: The good, the bad, and the complex. *Lancet Neurol* 2002;1:499-509.
21. Baecher-Allan C, Vigiotta V, Hafler DA. Human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Semin Immunol* 2004;16:89-98.
22. Baecher-Allan C, Wolf E, Hafler DA. MHC class II expression identifies functionally distinct human regulatory T cells. *J Immunol* 2006;176:4622-31.
23. McFarland HF. The B cell-old player, new position on the team. *N Engl J Med* 2008;358:664-5.
24. Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Immunological memory: Contribution of memory B cells expressing costimulatory molecules in the resting state. *J Immunol* 2001;167:5669-77.
25. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-104.
26. Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Atkins H, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 2007;178:6092-9.
27. Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, Sikora K, Trebst C, Tucky B, et al. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: Implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 2004;55:627-38.
28. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madson L, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002;3:940-3.
29. Pender MP, Csurhes PA, Greer JM, Mowat PD, Henderson RD, Cameron KD, et al. Surges of increased T cell reactivity to an encephalitogenic region of myelin proteolipid protein occur more often in patients with multiple sclerosis than in healthy subjects. *J Immunol* 2000;165:5322-31.
30. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: Adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol* 1999;98:57-68.
31. Campbell JJ, Hedrick J, Zlotnik A, Siani MA, Thompson DA, Butcher EC. Chemokines and the arrest of lymphocytes rolling under flow conditions. *Science* 1998;279:381-4.
32. Karpus WJ, Ransohoff RM. Chemokine regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis: Temporal and spatial expression patterns govern disease pathogenesis. *J Immunol* 1998;161:2667-71.
33. Ubogu EE, Cossoy MB, Ransohoff RM. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:48-55.
34. Rebenko-Moll NM, Liu L, Cardona A, Ransohoff RM. Chemokines, mononuclear cells and the nervous system: Heaven (or hell) is in the details. *Curr Opin Immunol* 2006;18:683-9.
35. Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisäkk P, Ransohoff RM, et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain* 2006;129:200-11.
36. Kieseier BC, Seifert T, Giovannoni G, Hartung HP. Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: Targets for treatment. *Neurology* 1999;53:20-5.
37. Yong VW. Metalloproteinases: Mediators of pathology and regeneration in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:931-44.
38. Bar-Or A, Nuttall RK, Duddy M, Alter A, Kim HJ, Ifergan I, et al. Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis. *Brain* 2003;126:2738-49.
39. Becher B, Bechmann I, Greter M. Antigen presentation in autoimmunity and CNS inflammation: How T lymphocytes recognize the brain. *J Mol Med* 2006;84:532-43.

40. Kivisäkk P, Imitola J, Rasmussen S, Elyaman W, Zhu B, Ransohoff RM, et al. Localizing central nervous system immune surveillance: Meningeal antigen-presenting cells activate T cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol* 2009;65:457-69.
41. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
42. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008;21:229-34.
43. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:1507-16.
44. Bechtold D, Smith K. Sodium-mediated axonal degeneration in inflammatory demyelinating disease. *J Neurol Sci* 2005;233:27-35.
45. Bolton C, Paul C. Glutamate receptors in neuroinflammatory demyelinating disease. *Mediators Inflamm* 2006;2:1-12.
46. Korn T, Magnus T, Jung S. Autoantigen specific T cells inhibit glutamate uptake in astrocytes by decreasing expression of astrocytic glutamate transporter GLAST: A mechanism mediated by tumor necrosis factor-alpha. *FASEB J* 2005;19:1878-80.
47. Rose JV, Hill KE, Watt HE, Carlson NG. Inflammatory cell expression of cyclooxygenase-2 in the multiple sclerosis lesion. *J Neuroimmunol* 2004a;149:40-9.
48. Levine SM, Chakrabarty A. The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:252-66.
49. Rose JW, Carlson NG. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Continuum* 2007;13:35-62