

# Multipl Skleroz

## Patogenezi ve Yenilikler

Mustafa TAVŞANLI, Ayşe ALTINTAŞ

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

### Giriş

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. MS'te hem otoimmün, hem de infeksiyöz mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>1</sup> Genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu çalışmaların verileri ile desteklenmiştir.<sup>2,3</sup> Her ne kadar MS'i tetikleyen unsurlar bilinmese de, SSS yapılarına karşı gelişen otoreaktif T hücreleri ve antikorların, inflamasyon ve doku hasarının oluşmasında major patojenik rolü oynadığına inanılmaktadır. Nörolojik disabilite ve fonksiyon kayıplarının progresyonundan da aynı mekanizma sorumlu tutulmaktadır.<sup>4</sup>

### Patogenezi de Rol Oynayan Faktörler

#### İmmün faktörler

MS lezyonlarının immün histopatolojisi, beyin ve spinal kord'da ak maddenin T ve B lenfositlerince fokal infiltrasyonunu göstermektedir.<sup>5-7</sup> Ancak, hedefteki temel antijenik yapının ne olduğu bilinmemektedir. Antijenik yapıların "self" ya da "non-self" yapılar mı oldukları da gösterilememiştir. MS'te T lenfositlerin, myeline karşı reaksiyon gösterdikleri ve mikroglia'lar ile makrofajları aktive edip, myelin kılıfı hasarlayarak sinir iletilerini bozdukları anlaşılmaktadır.<sup>8,9</sup> Ancak bunun primer bir reaksiyon mu olduğu, yoksa hastalığın seyri boyunca ortaya çıkan bir epifenomen mi olduğu bilinmemektedir. Otoreaktif T hücrelerinin patogenezi sürdürdükleri çok muhtemel gözükse de, bunların SSS'e migrasyonlarını ve sonraki aktivasyonlarını hangi faktörün/faktörlerin tetiklediği açık değildir.<sup>10</sup>

Santral sinir sistemi içine hücre göçünde rol oynayan belirleyici faktörler anlaşılmalı çalışılmakta, elde edilen verilerden yola çıkılarak yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bugünkü bilgilerimiz lökositlerin doku içine geçişinin, farklı adımlarla gerçekleştiğini göstermektedir. Bu adımlarda rol oynayan faktörler sırasıyla; selektinler ve ligandları, kemokinler ve kemokin reseptörleri, integrinler ve hücre adezyon molekülleri, matrix metalloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP)'dir.<sup>11</sup> Lökosit ve endotel hücresi arasındaki ilk temas "tethering"

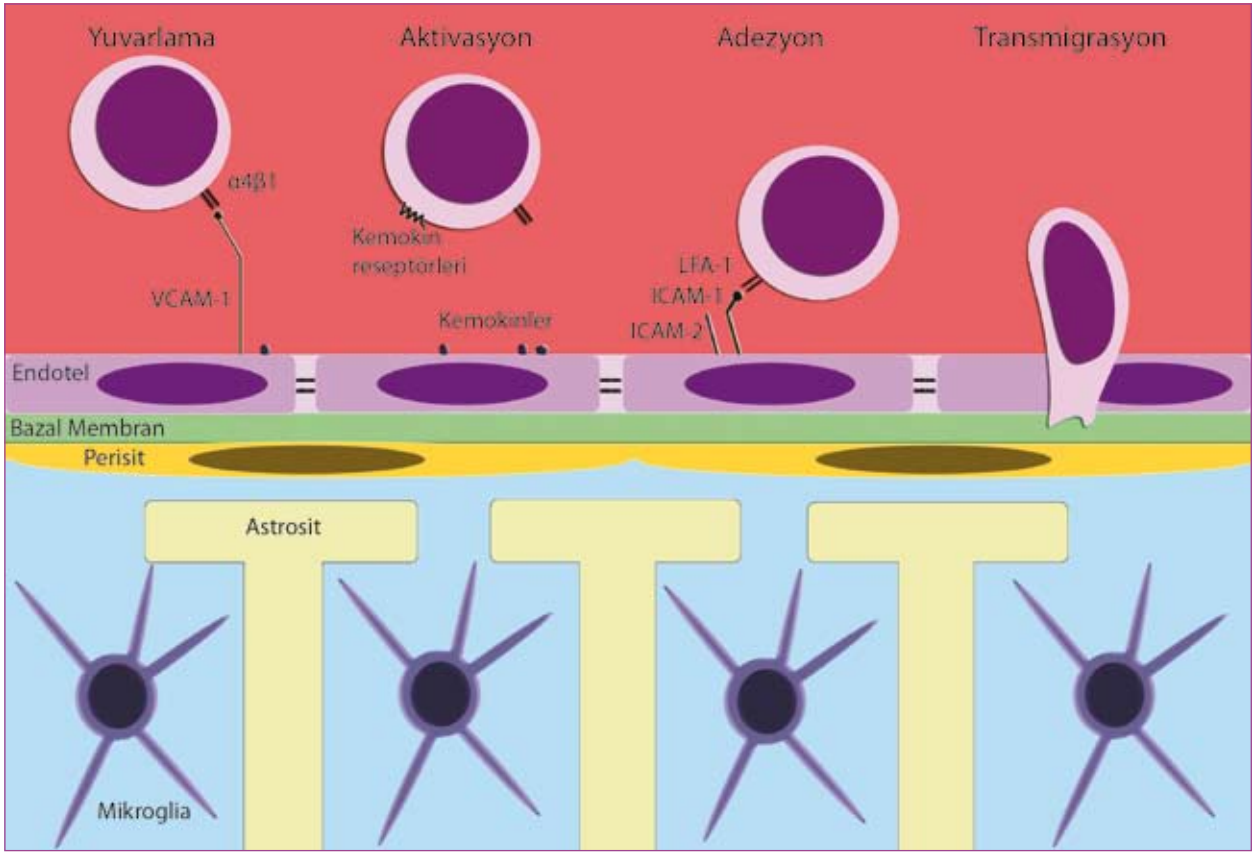
olarak isimlendirilen bağlanma aşaması olup, ardından "rolling" olarak adlandırılan hücrenin endotel üzerinde yuvarlanması fazı gelir. Lökosit göçünün başlangıç evresindeki bu reaksiyonlarda selektin ve selektin ligandları rol alırlar. Takip eden evrede, kemotaktik faktörler integrinlerin aktivasyonunu tetiklerler. Integrinlerle, hücre adezyon moleküllerinin etkileşimleri sonucunda, lökositler endotele sıkıca yapışır ve ardından endoteli geçerek migrasyonlarını gerçekleştirirler (Şekil 1).<sup>12</sup>

Aktif demiyelinizasyonun gözlemlendiği MS lezyonlarındaki inflamatuvar infiltrattan izole edilen hücrelerin yaklaşık %10'u T hücresi, geri kalanı ise monosit ve mikroglialardan köken alan makrofajlardır.<sup>13</sup> Bu hücreler oligodendrositleri ve aksonları direkt olarak hasarlayabilecek oksijen radikalleri, nitrik oksit, vazoaktif amin, kompleman, proteazlar, sitokinler ve inflamasyonun diğer mediatörlerini salgılayabilirler.

Sağlıklı deney hayvanlarına myelin spesifik CD4 T hücrelerinin enjeksiyonu ile deneysel allerjik ensefalomyelit (EAE) transfer edilebildiği için, MS'in temel olarak CD4 T hücre aracılı bir hastalık olduğu hipotezi öne sürülmüştür.<sup>14,15</sup> Ancak bu bulgular MS lezyonlarının immün patolojisi ile tam bir benzerlik sergilememektedir. CD8 T hücrelerinin de MS patolojisinde önemli bir rol üstlendikleri anlaşılmış, MS plaklarında CD8 T hücrelerinin klonal ve oligoklonal olarak çoğaldıkları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda CD8 T hücrelerinin, CD4 T hücrelerinden sayıca fazla oldukları gösterilmiştir ve bu bulgu sitotoksik T hücrelerinin inflamatuvar süreci yönettiğini düşündürmektedir.<sup>16,17</sup>

CD8 T hücreleri MS lezyonlarında gözlenen aksonal hasardan direkt olarak sorumlu olabilirler. Aktive CD8 ve CD4 T hücrelerinin in vitro olarak aksonlar boyunca dizildikleri ve nöronal hücre ölümüne neden oldukları gösterilmiştir.<sup>18</sup> CD8 T hücrelerinin demiyelinize aksonlara direkt temas ederek, bu bölgedeki sitotoksik mediatörlerin salınımını etkilediği ortaya konmuştur.<sup>19</sup>

Santral sinir sistemi inflamasyonunda astrositlerin ve mikroglia'ların immünolojik fonksiyonlarına dair kanıtlar bulunmakla beraber, MS lezyonlarındaki spesifik rolleri hala tartışmalıdır.<sup>20-23</sup> Astrositler ve mikroglia'lar Tip 1 yardımcı T hücresi (Th1) cevaplarını baskılayacak TGF-beta ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler salgı-



**Şekil 1:** Lökositin, endotel ile ilk teması (tethering) sonrasında endotel üzerinde yuvarlanma fazı gelir. Selektin ve selektin ligandları arasındaki etkileşim burada rol oynamaktadır. Bir sonraki evrede, kemotaktik faktörler lökosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, integrinlerin aktivasyonunu tetiklerler. İntegrinlerle, hücre adezyon moleküllerinin etkileşimleri sonucunda, lökositler endotele sıkıca yapışır (adezyon) ve migrasyonlarını gerçekleştirirler (transmigrasyon) (Int.Dr.Fehim Esen tarafından çizilmiştir).

layabilirler. MS'te hem mikroglia'lar, hem de astrositler aktive olurlar ve yüksek düzeyde majör doku uyuşum kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerini ekspres ederler.<sup>24</sup> Mikroglia ve/veya makrofajların antijen sunan hücre olarak ön planda rol oynadıkları ortaya konmuştur.<sup>25</sup>

Hücre-aracılı immün sistem hastalığı olarak değerlendirilen MS ve EAE'nin patogeneplerinde T hücrelerinin rolü ön planda ele alınsa da, MS hastalarında hümmoral immün cevabın önemi yeni verilerle ortaya konmaktadır. Son zamanlarda bildirilen MS patoloji çalışmaları; patogeneplerde B hücrelerinin önemli katkısına dikkat çekmektedir.<sup>26,27</sup>

### Genetik faktörler

İkiz çalışmaları ve kardeşlerde yürütülen çalışmalar MS'e yakınlıkta genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Günümüze kadar elde edilen veriler, her biri orta derecede etkili olan birden fazla genin rol oynadığına işaret etmektedir. Aday genleri tanımlamaya yönelik çalışmalarda gelinen nokta; insan lökosit antijeni (HLA) lokusu ile IL2RA ve IL7RA allelerinin MS için kalıtsal risk faktörü olabileceğini doğrulamaktadır.<sup>2,26,28,29</sup> Hastalığın genetik geçişinde belli bir kalıtım paterni gösterilemediğinden, MS'i "hastalığa yakın kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerle karşılaşıldığında ortaya çıkan, genetik olarak kompleks bir hastalık" olarak tanımlamak uygundur. Genetik ile ilgili en açık kanıtlar, kardeşler ve

ikizlerde yürütülen çalışmalardan sağlanmış olup, monozygot ikizlerde normal populasyona göre hastalık riski 150-300 kat fazla bulunmuştur.<sup>26</sup>

### Çevresel faktörler

Multipl skleroz; Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya gibi bölgelerde daha sık olmasına karşın, Asya ve tropik bölgelerde daha nadirdir.<sup>30</sup> İnsidans ve prevalansı ekvatoradan uzaklaştıkça artmaktadır.<sup>31,32</sup> Kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülmektedir.<sup>33</sup> Güneş ışığı ile MS prevalansı arasındaki bağlantı daha önceki ekolojik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>34-38</sup> MS patogeneplerinde rol oynayan bir mikroorganizma henüz gösterilememiştir. Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonunun rolü ileri sürülmekle birlikte, hangi mekanizmalarla MS riskini artırdığı tam bilinmemektedir.<sup>39</sup> Yakın dönemde bildirilen bir çalışmada çoğu MS hastasının beyinde disregüle EBV enfeksiyonu olduğuna dair güçlü kanıtlar bildirilmiştir.<sup>40</sup> Sigaranın MS hastalığı için risk artışına neden olduğuna ve MS progresyonunu olumsuz etkilediğine dair kanıtlar vardır. Ağır sigara içicilerinde bu risk artışı %70 civarında rapor edilmektedir.<sup>30</sup>

### Multipl skleroz'da heterojenite

Multipl skleroz; klinik, radyolojik ve tedavi cevapları açısından değerlendirildiğinde heterojen bir hastalık

özelliğindedir. Lucchinetti ve ark. MS lezyonlarının nöropatolojik incelemesinde, demiyelinizasyonun immüno-patolojik paternler bakımından farklılıkları olduğunu göstermişlerdir.<sup>41,42</sup> Bu çalışmada, her bir hastadan izole edilen aktif lezyonların tümü aynı paterni taşımasına karşın, hastalar arasında lezyon paternlerinin farklılık gösterdikleri gözlenmiş ve demiyelinizasyon mekanizmaları dört ayrı paterne ayrılmıştır:

**Patern 1:** Makrofaj bağlantılı demiyelinizasyon olup; aktive makrofajların toksik ürünlerinin (TNF alfa ve nitrik oksit) etkisi ile miyelin yıkımının gerçekleştiği EAE modeline benzer.<sup>43,44</sup>

**Patern 2:** Bu paterndeki lezyonlar miyelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) karşı sensitize edilerek oluşturulan EAE modelinde görülür ve miyelin yıkımının olduğu bölgelerde immünglobulin ve aktive kompleman birikimi de olaya eşlik eder.<sup>45</sup>

**Patern 3:** Lezyonlar makrofaj, aktive mikroglia ve T hücrelerinden oluşan inflamatuvar bir infiltrat içerir ve miyelin asosiyе glikoprotein (MAG) belirgin bir kaybı vardır. Bu paternde oligodendrositlerin kaybı ve minimal demiyelinizasyon tabloya eşlik eder. MAG kaybı ile distalden proksimale doğru bir oligodendrogliopatinin geliştiği ve aksonun gerekli metabolik ihtiyaçlarının karşılanamadığı düşünülmektedir.<sup>46</sup>

**Patern 4:** Nadir görülen ve az sayıdaki primer progressif MS'lu hastada tanımlanan bu paternde lezyonlar makrofaj, aktive mikroglia ve T hücrelerinden oluşan inflamatuvar bir infiltrat içermektedir. MAG kaybı, immünglobulin veya kompleman birikimi ile ilgili bir bulgu saptanmaz. Lezyona komşu akmaddede "apoptotik olmayan oligodendrosit ölümü" bulguları gözlenir. Bulgular oligodendrositlerdeki metabolik bir bozukluğun bu hücreleri özellikle inflamasyonun toksik hasarına karşı hassaslaştırabileceğini akla getirmektedir.<sup>46</sup>

Lucchinetti, Lassman ve Brück'ün bu çalışmalarında bildirdikleri verilere karşın, Prineas ve arkadaşları; MS hastalarının kendilerinde ve bireyler arasında lezyonel heterojenite gözlendiğini ileri sürmüşlerdir. Prineas bulgularını, heterojenik bir hastalık etyolojisinden çok, tek bir patofizyolojik mekanizmanın evrimi/gelişimi şeklinde yorumlamaktadır.<sup>47</sup>

Son yıllarda hızla biriken bilgilerimize rağmen MS; hala bilinmeyenlerin çok olduğu kompleks bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir.

## Kaynaklar

1. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006;3 54: 942-955.
2. Bennett JL, Stü O. Update on Inflammation, Neurodegeneration, and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic Implications. Clinical Neuropharmacology 2009; 32 (3): 121-130.
3. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7: 268-277.
4. Hart BA, Massacesi L. Clinical, Pathological, and Immunologic Aspects of the Multiple Sclerosis Model in Common Marmosets (Callithrix jacchus). J Neuropathol Exp Neurol 2009; 68 (4): 341-355.

5. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis: distribution of T cell subsets within active chronic lesions. Science 1983; 219: 308-310.
6. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, et al. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 1986; 19: 578-587.
7. Hohlfeld R, Wekerle H. Immunological update on multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2001; 14: 299-304.
8. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol 2005; 23: 683-747.
9. Madsen LS, Andersson EC, Jansson L, et al. A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor. Nat Genet 1999; 23: 343-347.
10. Friese MA, Fugger L. Pathogenic CD8 T Cells in Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2009; 66: 132-141.
11. Pedemonte E, Mancardi G, Giunti D, et al. Mechanism of the adaptive immune response inside the central nervous system during inflammatory and autoimmune diseases. Pharmacology & Therapeutics. 2006; 111: 555-566.
12. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell. 1994; 76: 301-314.
13. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. N Engl J Med 2006; 354: 610-621.
14. Hemmer B, Cepok S, Zhou D, et al. Multiple sclerosis- a coordinated immune attack across the blood brain barrier. Curr Neurovasc Res 2004; 1: 141-150.
15. Delgado S, Sheremata WA. The role of CD4+ T-cells in the development of MS. Neurol Res 2006; 28: 245-249.
16. Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. J Exp Med 2000; 192: 393-404.
17. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB et al. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. Blood 2004; 103: 4222-4231.
18. Giuliani F, Goodyer CG, Antel JP, et al. Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. J Immunol 2003; 171: 368-379.
19. Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2428-2433.
20. Dhib-Jalbut S, Gogate N, Jiang H et al. Human microglia activate lymphoproliferative responses to recall viral antigens. J Neuroimmunol 1995; 65: 67-73.
21. Dhib-Jalbut, Kufta CV, Flerlage M et al. Adult human glial cells can present target antigens to HLA-restricted cytotoxic T-cells. J Neuroimmunol 1990; 29: 203-211.
22. Massa PT, ter Meulen V, Fontana A. Hyperinducibility of Ia antigen on astrocytes correlates with strain-specific susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 4219-4223.
23. Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. Immunol Today 2000; 3: 141-147.
24. Hayes GM, Woodrooffe MN, Cuzner ML. Microglia are the major cell type expressing MHC class II in human white matter. J Neurol Sci 1987; 80: 25-37.
25. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. J Rehabil Res Dev. 2002; 39 (2): 187-199.
26. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, et al. Multiple Sclerosis. Immunological Reviews 2005; 204: 208-231.
27. Magliozzi R, Howell O, Vora A et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early

- onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089-1104.
28. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by Genomwide Study. *The New England Journal of Medicine*. August 30, 2007; 357 (9): 851-862.
  29. Inglesse M. Multiple Sclerosis: New insights and trends. *AJRN* 2006; 27: 954-957.
  30. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From risk factors to prevention. *Seminars in Neurology* 2008; 28 (1): 17-28.
  31. Koch-Henriksen N, Hyllested K. Epidemiology of multiple sclerosis: incidence and prevalence rates in Denmark 1948–64 based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 369–380.
  32. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711–1718.
  33. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932–936.
  34. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand* 1960; 35 (Suppl): 132–147.
  35. Sutherland JM, Tyrer JH, Eadie MJ. The prevalence of multiple sclerosis in Australia. *Brain* 1962; 85: 149–164.
  36. Leibowitz U, Sharon D, Alter M. Geographical considerations in multiple sclerosis. *Brain* 1967; 90: 871–886.
  37. van der Mei IA, Ponsonby AL, Blizzard L, et al. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 168–174.
  38. Kurtzke JF. On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: 257–282.
  39. Cook SD. Does Epstein Barr virus cause multiple sclerosis? *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 115–123.
  40. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 2007; 204: 2899–2912.
  41. Luchinetti CF, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
  42. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115-121.
  43. Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing centrous nervous system specific expression of tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11294-11298.
  44. Griot C, Vandeveld M, Richard A, et al. Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. *Free Radical Research Communications* 1990; 11:181-193.
  45. Linington C, Bradl M, Lassmann H, et al. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol* 1988; 130:443-54.
  46. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:77-105.
  47. Barnett MH, Parratt JDE, Pollard JD, et al. MS: Is it One Disease? *The International MS Journal* 2009; 16: 57–65.